Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie
an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg

Vorstand: Prof. Dr. med. W. Lorenz

Histamingehalt und Histaminmethyltransferaseaktivität der Kaninchenniere nach Harnleiterunterbindung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

KARL-ERNST BARTHEL

aus Lübeck

Marburg 1978

1979

Druck: Mauersberger, Marburg/L.

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie
an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg

Vorstand: Prof. Dr. med. W. Lorenz

Histamingehalt und Histaminmethyltransferaseaktivität der Kaninchenniere nach Harnleiterunterbindung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

KARL-ERNST BARTHEL

aus Lübeck

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg/L.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 28.5.1979

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. W. Lorenz
Correferent: Prof. Dr. med. dent. I. Hennis

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Vorkommen von Histamin in der Niere	1
1.2.	Metabolismus des Histamins in der Niere	3
1.2.1.	Bildung von Histamin in der Niere	3
1.2.2.	Abbau von Histamin im Nierengewebe	6
1.3.	Physiologische Rolle von Histamin in der Niere	9
1.4.	Pharmakologische Wirkung von Histamin an der Niere	11
1.5.	Mögliche Rolle des Histamins bei Nierenerkrankungen	13
2.	Ziel der Arbeit	14
3.	Material und Methoden	15
3.1.	Material	15
3.1.1.	Gewebe- und Organgewinnung	15
3.1.2.	Enzympräparationen	15
3.1.3.	Reagenzien für die Histamin- und Histaminmethyltransferaseaktivitätsbestimmung	16
3.1.4.	Pharmaka zur Durchführung der Tierversuche	16
3.2.	Methoden	16
3.2.1.	Unterbindung des linken Ureters des Kaninchens	16
3.2.2.	Applikation von Proteinsyntheseblockern	18
3.2.3.	Bestimmung des Histamingehaltes von Kaninchennieren	18
3.2.4.	Bestimmung der enzymatischen Aktivität der HMT mittels einer Isotopenmethode	20

Seite

3.2.5. Proteinbestimmung mittels der Biuret-Methode 23
3.2.6. Statistische Auswertungen 24
4. Ergebnisse 25
4.1. Histaminkonzentration und HMT-Aktivität in der Niere des Kaninchens 25
4.1.1. Histaminkonzentration der Kaninchenniere 25
4.1.2. HMT-Aktivität in Kaninchennieren 25
4.2. Einfluß der Harnleiterunterbindung auf den Histaminmetabolismus der Kaninchenniere 28
4.2.1. Veränderung des Gesamttiergewichts 28
4.2.2. Veränderung des Nierengewichts 28
4.2.3. Veränderung des Proteingehalts 33
4.2.4. Veränderung der Histaminkonzentration 36
4.2.5. Veränderung der HMT-Aktivität 38
4.3. Einfluß von Proteinsyntheseblockern auf den Histaminmetabolismus von Kaninchennieren nach Harnleiterunterbindung 40
4.3.1. Cycloheximid 42
4.3.1.1. Veränderung des Gesamttiergewichtes 42
4.3.1.2. Veränderung des Nierengewichtes 42
4.3.1.3. Veränderung des Proteingehalts 47
4.3.1.4. Veränderung der Histaminkonzentration 50
4.3.1.5. Veränderung der HMT-Aktivität 52
4.3.2. Puromycin
4.3.2.1. Veränderung des Gesamttiergewichtes 54
4.3.2.2. Veränderung des Nierengewichtes 54
4.3.2.3. Veränderung des Proteingehalts 58
4.3.2.4. Veränderung der Histaminkonzentration 58
4.3.2.5. Veränderung der HMT-Aktivität 62

		Seite
5.	Diskussion	64
5.1.	Diskussion der gewonnenen Ergebnisse im Vergleich schon publizierter Befunde	64
5.1.1.	Nierengewicht und Proteinkonzentration	64
5.1.2.	Histamingehalt	65
5.1.3.	Histaminstoffwechsel	67
5.2.	Wechselseitige Veränderungen der gemessenen Größen in Abhängigkeit von der Dauer der Harnleiterunterbindung	68
5.2.1.	Parallele Veränderung der Histaminkonzentration und des Gesamtproteingehalts der unterbundenen Nieren	68
5.2.2.	Gegenläufige Veränderung der Histaminkonzentration und der HMT-Aktivität der unterbundenen Nieren	68
5.3.	Beeinflussung des Histaminmetabolismus nach 5-tägiger Hydronephrose durch Proteinsyntheseblocker	69
5.3.1.	Beeinflussung durch Cycloheximid	71
5.3.2.	Beeinflussung durch Puromycin	72
5.4.	Vergleich von Veränderungen im Histaminmetabolismus nach Nierenvenen- und Harnleiterunterbindung	72
5.5.	Erhöhte Histaminkonzentration bzw. -umsatz als Schutzmechanismus bei der Hydronephrose	74
5.5.1.	Formale Pathogenese der Hydronephrose	74
5.5.2.	Pathophysiologische Rolle des Lymphsystems bei der Hydronephrose	75
5.5.3.	Histamin und Lymphfluß in der Niere	75
5.5.4.	Bestätigung des Histamins als Initiator eines Schutzmechanismus bei der Hydronephrose	76
6.	Zusammenfassung	79
7.	Literaturverzeichnis	83

In dieser Arbeit werden folgende häufig wiederkehrende und gebräuchliche Abkürzungen benützt:

HMT	Histaminmethyltransferase (S-Adenosyl-methionin: Histamin-N-Methyl-transferase; EC 2.1.1.8)
SAM	S-Adenosyl-L-methionin
SAH	S-Adenosyl-L-homocystein
NaPP	Natriumdihydrogenphosphat/Dinatrium-hydrogenphosphat-Puffer

1. Einleitung

1.1. Vorkommen von Histamin in der Niere

Histamin wurde von THORPE erstmals in der Niere des Pferdes (FELDBERG & SCHILF 1930) und von BEST & McHENRY (1930) in der des Hundes nachgewiesen. Der Histamingehalt dieses Organs gehört sowohl bei den verschiedenen Säugerarten als auch beim Menschen zu den niedrigsten der jeweiligen Spezies (Tab. 1). Daraus allerdings den Schluß zu ziehen, daß Histamin in der Niere keine Rolle spielt, wäre verfehlt. KAHLSON (1960) und SCHAYER (1961) haben darauf hingewiesen, daß nicht das gespeicherte Histamin funktionell die größte Bedeutung besitzt, sondern das induktiv (adaptiv) gebildete Histamin, das wenig gespeichert und rasch inaktiviert wird. Der geringe Histamingehalt des Nierenparenchyms erklärt sich einmal aus der äußerst niedrigen Zahl an Mastzellen (STAEMMLER 1921, QUENSEL 1933, COMPTON 1952, GRAHAM et al. 1955, ARVY & QUIVY 1955, PAVONE-MACALUSO 1960), zum anderen aber aus der Lokalisation des Histamins, da fluoreszenzmikroskopisch festgestellt wurde, daß das Histamin fast ausschließlich im Bereich des Glomerulums lokalisiert ist (JUHLIN 1967). Histamin ist somit in der Niere in einem organspezifischen Speicher lokalisiert. Entsprechend läßt sich Histamin in der Niere nicht durch Histaminliberatoren freisetzen. So konnte z.B. beim Kaninchen weder durch Reserpin noch durch 48/80 Histamin aus der Niere liberiert werden (BURKHALTER et al. 1959). Die beim Meerschweinchen beobachtete Zunahme des Histamins in der Niere nach Histaminfreisetzung im anaphylaktischen Schock (BEALL 1966) dürfte auf einer Histaminbindung durch die Niere beruhen, die ja von verschiedenen Autoren beschrieben wurde (HELANDER et al. 1965; SCHWARTZ 1965, 1967; ERJAVEC et al. 1967).

Art	Histamin [µg/g Frischgewicht]	Literatur
Mensch	1-4; 2,5; 1,5;	1; 2; 3;
Affe	2,4[a]; 2; 0,7[b];	4; 5; 4;
Hund	4,0; 1,0; 0,0; 0,0;	6; 7; 8; 9;
Katze	1,2; 0,7; 0,1; 0,0;	10; 11; 12; 3;
Schwein	1,0;	5;
Pferd	2,6-3,3;	13;
Kaninchen	1,4; 0,3;	5; 3;
Meerschweinchen	8,9; 3,9; 2,4-4,5; 3,4; 3,3[d]; 2,5; 2,4[c]; 2,3; 1,9; 1,0; 0,9;	5; 14; 15; 16; 17; 17; 18; 19; 20; 3; 21;
Ratte	1,2; 0,5-1,5; 1,0; 0-0,4; 0,0;	22; 15; 23; 24; 25; 26; 3;
Maus	2;	3;

Tab. 1 Histamingehalt der Niere des Menschen und verschiedener Säugetiere

Die Werte stellen jeweils die Spannweiten oder die Mittelwerte aus den entsprechenden Literaturangaben dar; a = Cortex, b = Medulla, c = männlich, d = weiblich; 1 = DUNER & PERNOW (1960); 2 = STONE et al. (1955); 3 = WATON (1956); 4 = JUHLIN (1967); 5 = GRAHAM et al. (1956); 6 = BEST & Mc HENRY (1930); 7 = CASS et al. (1954); 8 = WEST (1959); 9 = RILEY (1959); 10 = SMITH (1953); 11 = HAEGER & KAHLSON (1952); 12 = WHITE (1966); 13 = FELDBERG & SCHILF (1930); 14 = BEALL (1966a); 15 = SHORE et al. (1959); 16 = STRENGERS & MAAS (1956); 17 = BEALL (1966); 18 = KOVACS et al. (1964); 19 = KOVACS (1965); 20 = CONSTANTOPOULOS et al. (1965); 21 = MICHAELSON & COFFMAN (1967); 22 = REITE (1965); 23 = MARSHALL (1943); 24 = LORENZ et al. (1968); 25 = TELFORD & WEST (1961); 26 = ROSE & BROWNE (1938)

1.2. Metabolismus des Histamins in der Niere

Bei der Bewertung der Bedeutung, die einem Stoff bei pathophysiologischen Prozessen als Mediator zukommt, ist nicht nur dessen Konzentrationsbestimmung, sondern ebenso die Untersuchung seiner veränderten Bildungs- und Abbaurate von Bedeutung.

1.2.1. Bildung von Histamin in der Niere

Histamin wird in der Niere unter dem Einfluß der Histidindecarboxylase (EC 4.1.1.22) aus Histidin gebildet. In der Niere des Kaninchens und Meerschweinchens wurde eine Histidindecarboxylaseaktivität im tierischen Organismus überhaupt erstmals nachgewiesen (WERLE 1936; WERLE & HERRMANN 1937), und da die Aktivität dieser sog. alkalischen Histidindecarboxylase (pH-Optimum ~ 8) zu den höchsten aller Säugerorgane gehört, nimmt es nicht wunder, daß dieses Enzym die am besten untersuchte Histidindecarboxylase ist.

Nach der Zusammenfassung von WERLE (1943), die auf den Untersuchungen von WERLE (1936), HOLTZ (1937), WERLE & KRAUTZUN (1938) und HOLTZ et al. (1938) fußt, kommt die alkalische Histidindecarboxylase in der Niere von Kaninchen, Meerschweinchen, Maus, Ratte, Hamster sowie beim Schwein, Rind und beim Menschen vor. Ihre Aktivität ist in der Rinde wesentlich höher als im Mark (KUMAMOTO 1940). Geschlechtsunterschiede bestehen nicht (TELFORD 1962). Ein Vergleich der relativen Histidindecarboxylaseaktivitäten in den Nieren der verschiedenen Spezies sind in der Tab. 2 zusammengefaßt.

Beim Menschen (Tab. 2) wurde bisher nur eine alkalische Histidindecarboxylase nachgewiesen, beim Hund mißlang

der Nachweis in vitro, doch gelang er LINDELL & SCHAYER (1958) in vivo. Im Gegensatz zu HOLTZ & HEISE (1937) und HOLTZ (1941), die in verschiedenen Versuchen eine Histaminbildung in der Niere der Katze messen konnten, fanden WATON (1956, 1963) und KAMESWARAN & WEST (1962) bei keiner Carnivorenart in der Niere eine Histidindecarboxylase. Die Ursache für diese widersprüchlichen Befunde ist noch nicht geklärt. In der Schweine- und Rinderniere wurde bisher nur eine alkalische Histidindecarboxylase nachgewiesen.

Unter den Nagetieren (Tab. 2) besitzen Kaninchen, Meerschweinchen, Maus, Hamster und Ratte eine hochaktive alkalische Histidindecarboxylase, deren Bedeutung auch für die Histaminbildung in vivo nachgewiesen ist (SCHAYER & SESTOKAS 1965a). Auch bei allen untersuchten Nagerarten ist die Histaminbildung unter der Katalyse der saueren Histidindecarboxylase gering, obwohl KAHLSON et al. (1963) als bisher einzige bei der Maus eine beträchtliche Aktivität der sauren Histidindecarboxylase fanden.

Zusammenfassend sei festgestellt, daß bei den meisten Säugerarten die Niere neben der Leber als der wichtigste Fundort vor allem der alkalischen Histidindecarboxylase anzusehen ist.

Art	alkalische HDC (pH Opt. ~ 8)	Literatur	saure HDC (pH Opt. ~ 7)	Literatur
sch	+ +++	1 2	?	?
d	0	1,3	?	?
ze	0	1,4,3	?	?
wein	+++	5,6,7,8	?	?
d	+	6	?	?
inchen	++++	9,5,6,10,11 7,12,1,3,13	?	?
r- weinchen	++++	5,6,14,7,8 15,1,16,17 18,3,19,20,21	0	24
te	++ +++	1,22,3 23	(+) +	25 26, 27,28
s	++++ +++	1 3	+ +++	29 30
ster	++++	3	++	31,26

. 2 Relative Aktivität der Histidindecarboxylasen (HDC) in der Niere des Menschen und verschiedener Säugetiere

Wegen der unterschiedlichen zur Anwendung kommenden Aktivitätsbestimmungsmethoden und der Angabe der Aktivitätswerte in unterschiedlichen Bezugssystemen wurde in dieser summarischen Übersicht auf die Angabe von Absolutaktivitäten verzichtet.
1=WATON (1956); 2=MITCHELL (1962); 3=KAMESWARAN & WEST (1962); 4=WATON (1963); 5=WERLE & HEITZER (1938); 6=WERLE (1940); 7=WERLE (1942); 8=WERLE & KOCH (1949); 9=WERLE(1936); 10=WERLE & DAUMER (1940); 11=WERLE et al. (1940); 12=WERLE & LELLMANN (1945); 13=SCHAYER et al. (1963); 14=WERLE et al. (1939); 15=HOLTZ (1937); 16=TELFORD (1965); 17=LORENZ et al. (1968); 18=DAWSON et al. (1965); 19=MACKAY et al. (1961); 20=MACKAY et al. (1961a); 21=WEISSBACH et al. (1961); 22=TELFORD & WEST (1961); 23=TELFORD (1963); 24=SCHAYER & SESTOKAS (1965); 25=KAHLSON et al. (1958); 26=ROSENGREN (1966); 27=JOHNSTON (1967); 28=LORENZ & PFLEGER (1968a); 29=SCHAYER (1962); 30=KAHLSON et al. (1963); 31=ROSENGREN (1965).

1.2.2. Abbau von Histamin im Nierengewebe

Bei Bewertung der Literatur über die Histamininaktivierung in der Niere ist zu bedenken, daß vor der Beschreibung der das Histamin über eine Methylierung abbauenden HMT (Reaktionsschema siehe Abb. 1) die histaminabbauende Aktivität der Niere immer als "Histaminase" bezeichnet wurde. Diese Bezeichnung wurde später allerdings immer öfter als Synonym für die Diaminoxydase (EC 1.4.3.6) verwendet. Da aber die Kaninchenniere keine Diaminoxydase enthält (KUSCHE et al. 1975) müssen "Histaminase"-Aktivitäten in Kaninchennieren, die vor ca. 1960 berichtet werden, wohl als Aktivitäten der Histaminmethyltransferase (HMT) angesehen werden.

So wird der erste indirekte in-vitro-Nachweis von HMT-Aktivität in der Kaninchenniere von ANREP et al. (1936) beschrieben, wobei die geringe Histaminsensitivität des Kaninchens nicht mit einer übergroßen abbauenden Aktivität erklärt werden kann.

WERLE et al. (1939, 1940) sowie WERLE & LELLMANN (1945) berichten über die hohe Histamin inaktivierende Aktivität der Niere vor Unterbindung der A. oder V. renalis oder des Harnleiters.

EMMELIN (1951) errechnete dann bei direkter intrarenaler Injektion von Histamin für die Katzenniere eine mögliche Histamininaktivierung von 0,7 - 1,5 µg/g/min und stellte fest, daß dieses Organ neben der intestinalen Mucosa der Ort der höchsten Histamininaktivierung ist. Der Histamingehalt der inaktivierenden Niere kann dabei kurzfristig von 0,6 µg/g auf über 30 µg/g erhöht sein. Erst bei Überschreiten

der möglichen Inaktivierungsmenge von ca. 1,5 µg/g/min kommt es zu einem Blutdruckabfall und Auftreten von erhöhten Histaminspiegeln in der V. renalis und im Urin. LINDELL & SCHAYER (1958a) erkannten dann in ähnlichen Versuchen unter Verwendung des Diaminoxydasehemmstoffes Aminoguanidin, daß ca. 20 - 30% der histaminabbauenden Aktivität auf die Diaminoxydase und 70 - 80% auf die in diesem Organ erstmals vermutete HMT entfällt, und ARNOLDSSON et al. (1962) zeigte schließlich, daß auch beim Menschen 80% des injizierten Histamins in einer einzigen Nierenpassage abgebaut und als Metaboliten Methylimidazolessigsäure und Imidazolessigsäure in den Urin ausgeschieden werden (HELANDER et al. 1965).

In-vitro-Aktivitätsbestimmungen wurden in Nieren einer Anzahl von Spezies wie Mensch (LINDELL 1958; LINDBERG et al. 1963), Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, Maus und Ratte (BROWN et al. 1959; AZIZ 1961; NETTER et al. 1961; WESTLING & WETTERQUIST 1962; SNYDER & AXELROD 1965; NETTER & BODENSCHATZ 1967; THITHAPANDHA & SRINOOT 1972; SURIYACHAN & THITHAPANDHA 1972) durchgeführt. Trotz dieser Vielzahl von Untersuchungen wurde die HMT nur in der Niere der Ratte (NETTER & BODENSCHATZ 1967) und der Katze (SURIYACHAN & THITHAPANDHA 1972; THITHAPANDHA & SRINOOT 1972) bezüglich der K_m-Werte für Histamin und SAM bzw. das pH-Optimum näher untersucht. Ein Vergleich der angegebenen Aktivitätswerte ist praktisch nicht möglich, da die verschiedensten Enzympräparationen und auch verschiedene Bezugsgrößen zur Aktivitätsbestimmung benutzt wurden. Eine Bestimmung der Enzymaktivität unter pathologischen Zuständen erfolgte in der Niere bisher in keinem Fall.

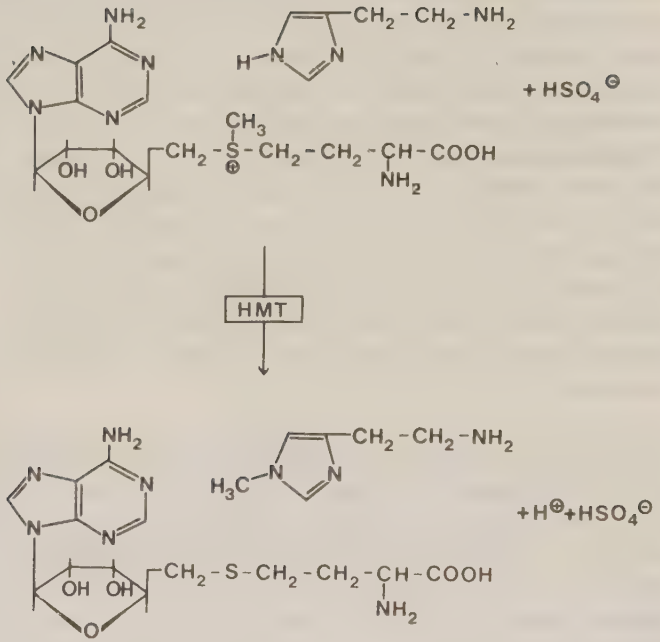

Abb. 1 Reaktionsschema der durch HMT katalysierten Transmethylierung

S-Adenosyl-L-methionin (SAM) + Histamin ——→ S-Adenosyl-L-homocystein (SAH) + N^{τ}-Methylhistamin
Zu den Eigenschaften der HMT siehe LINDAHL (1958, 1958a), BROWN et al. (1959), BARTH (1974), BARTH et al. (1973, 1973a, 1975).

1.3. Physiologische Rolle von Histamin in der Niere

Das Vorkommen von Histamin sowie dessen Bildung und Abbau in der Niere (siehe 1.1. und 1.2.) wie auch das Vorhandensein sowohl von Histamin-H_1- wie auch H_2-Rezeptoren (BÖKESOY & TÜRKER 1974) in diesem Organ machen es wahrscheinlich, daß dieser Chemotransmitter in der Nierenphysiologie eine Rolle spielt. Allerdings ist diese Rolle äußerst unklar, da sehr widersprüchliche Ergebnisse über die Funktion des Histamins in der Niere berichtet werden. So soll beispielsweise Histamin einmal die Nierengefäße verengen (DALE & LAIDLAW 1910; REUBI & FUTCHER 1949; BÖKESOY & TÜRKER 1974), während von anderen (BLACKMORE et al. 1953; SINCLAIR et al. 1974) eine die Nierengefäße erweiternde Wirkung des Histamins berichtet wird (für eine weitergehende Literaturzusammenstellung siehe Tab. 3). Daß Histamin möglicherweise eine physiologische Bedeutung in der Regulation der Blutverteilung in der Niere zukommt, konnten CAMPBELL & ITSKOVITZ (1976) zeigen, als wie nach Azetylcholin-, Bradykinin- und Prostaglandingabe auch nach Histamingabe die Durchblutung der inneren Nierenrinde überdurchschnittlich erhöht wurde.

Trotzdem man heute allgemein annimmt, daß, sollte Histamin überhaupt eine physiologische Funktion in der Niere haben, diese in der Regulation der Hämodynamik liegen dürfte (CAMPBELL & ITSKOVITZ 1976), so schreiben doch ALTURA & HALEVY (1978) zusammenfassend im Handbuch der experimentellen Pharmakologie, daß " ... trotz der Tatsache, daß einige quantitative Daten über die Effekte von Histamin auf das Nierengefäßbett vorhanden sind, es zu diesem Zeitpunkt schwierig sei, auch nur mit der geringsten Überzeugung festzustellen, welche Rolle Histamin nun wirklich in der Nierendurchblutung spielt."

Spezies	Art der Anästhesie	Histamin-dosis	Änderung des Druckes	Änderung des Flußes	Änderung des Widerstandes
Kaninchen					
Isolierte Niere	Pentobarbital	10^{-6} bis 10^{-5} M (i.v.)	+20 bis +90 mm Hg		
Hund					
Ganztier	Äther/Chloroform mit Chloralose	$5x10^{-9}$ bis 10^{-7} mg (Aorta)			+
Ganztier	keine oder Morphin	0,2 - 0,7 mg/kg (s.c. oder i.v.)		-23 bis -46%	
Isolierte Niere	Pentobarbital	10 - 500 µg/min (i.a.)			- bis +
Katze					
Ganztier	Äther/Chloroform mit Chloralose	$5x10^{-9}$ bis 10^{-7} mg (Aorta)			+
Ganztier	Dezerebriet	10 µg (i.v.)	-	+	

Tab. 3 Einfluß von Histamin auf die Nierendurchblutung bei Säugetieren

Zusammengestellt nach ALTURA & HALEVY (1978)

1 = BÖKESOY & TÜRKER (1974) (Bem.: Perfusionsdruck und Urinfluß dosisabhängig erhöht); 2 = MORIMOTO (1928); 3 = BLAIR & LEVY (1937); 4 = HINSHAW et al. (1962); 5 = GANTER & SCHRETZENMAYR (1929) (Bem.:Vasodilatation).

1.4. Pharmakologische Wirkung von Histamin an der Niere

Die starke pharmakologische Wirkung von Histamin im Kreislauf des Menschen und vieler anderer Säugerspezies veranlaßte zahlreiche Untersuchungen auf diesem Arbeitsgebiet in allen größeren Organsystemen, überraschend wenige aber im Urogenitaltrakt.

Im pharmakologischen Experiment konnte die Frage, ob Histamin eine Vasokonstriktion oder -dilatation bewirkt, insofern beantwortet werden, als sich zeigte, daß dies hauptsächlich davon abhängt, ob die Nieren mit Blut oder einem künstlichen Perfusionsmedium durchspült werden (CAMPBELL & ITSKOVITZ 1976; vgl. auch WAUGH & SHANKS 1960).

In der mit Blut perfundierten isolierten Hundeniere bewirkt Histamin eine Vasodilatation (BLACKMORE et al. 1953; SINCLAIR et al. 1974; CAMPBELL & ITSKOVITZ 1976). Dies scheint durch eine Erregung von H_1-Rezeptoren zu geschehen, da dieser Effekt durch Diphenhydramin, aber nicht durch Metiamid unterdrückt werden kann (CAMPBELL & ITSKOVITZ 1976).

Ebenso wie in der Hunde- werden auch in der blutdurchströmten Katzenniere die Gefäße durch Histamin erweitert, während sich die Gefäße des Kaninchens kontrahieren, was auf einen speziesspezifischen Unterschied hinweist (DALE & LAIDLAW 1910; CAMPBELL & ITSKOVITZ 1976). Im Gegensatz zu seinen vasodilatatorischen Eigenschaften an der blutdurchströmten Katzen- und Hundeniere wirkt Histamin bei allen drei Spezies Katze (DALE & LAIDLAW 1910), Hund (CAMPBELL & ITSKOVITZ 1976) und Kaninchen

(BÖKESOY & TÜRKER 1974; ERCAN & TÜRKER 1975) ausschließlich als renaler Vasokonstriktor, wenn die Nieren dieser Spezies mit einem künstlichen Medium durchströmt werden. Die Vasokonstriktion der Nierengefäße des Kaninchens kehrt sich in Anwesenheit eines H_1-Rezeptor-Antagonisten in eine Vasodilatation um, welche ihrerseits wiederum durch Gabe des H_2-Rezeptor-Antagonisten Burimamid verhindert werden kann (BÖKESOY & TÜRKER 1974).

Auch die teilweise konträren Aussagen bezüglich der antidiuretischen Wirkung des Histamins konnten erst neuerdings von CAMPBELL & ITSKOVITZ (1976) als einheitliches Konzept dargestellt werden, wobei allerdings nur Untersuchungen an Hund und Katze vorliegen. Danach hängt die diuretische Leistung der Niere davon ab, ob die Untersuchung bei konstantem Perfusionsdruck oder konstantem renalem Blutfluß durchgeführt werden. Wird der Perfusionsdruck konstant gehalten, hat Histamin keinen antidiuretischen Effekt. Sinkt allerdings der Perfusionsdruck so weit, daß der renale Blutfluß konstant bleibt, so nehmen die glomeruläre Filtrationsrate und die Exkretion von Wasser und Salz ab, während die Rückresorption dieser Stoffe ansteigt.

Diese Effekte scheinen vor allem auf den verminderten Perfusionsdruck und nicht auf direkte metabolische Effekte des Histamins zurückzuführen sein, da bei Aufrechterhaltung des Druckes die Gabe von Histamin keinen Effekt auf die Nierenfunktion hat (s.o.). Die Tatsache, daß nach intracerebroventrikulärer Injektion von Hista-

min die beobachtete Diureseabnahme von einer erhöhten Freisetzung von antidiuretischem Hormon begleitet wird (BHARGAVA et al. 1973), und dieser Mechanismus im Gesamtorganismus zumindest auch für die antidiuretische Wirkung des Histamins verantwortlich sein könnte, scheint von untergeordneter Bedeutung, da im isolierten Organ die Wirkung des Histamins nur über seine Kreislaufwirkung erklärt werden kann (CAMPBELL & ITSKOVITZ 1976). Ein ähnlicher hämodynamischer Effekt mag für die Beobachtung verantwortlich sein, daß die beim Menschen durch subkutane Applikation von Histamin erzeugte Blutdrucksenkung von einer Abnahme der Kreatininclearance und des Urinvolumens begleitet wird (BJERING 1937; REUBI & FUTCHER 1949). Andererseits fanden SINCLAIR et al. (1974), daß die intraarterielle Infusion von Histamin (konstanter Perfusionsdruck) den renalen Blutfluß und den Urinfluß steigert, da es unter diesen Bedingungen zu keinem Abfall des arteriellen Druckes kommt.

Trotz dieser relativ guten Kenntnisse der pharmakologischen Wirkungen von Histamin auf die Nierendurchblutung und die Diurese ist nichts über den Histamingehalt und den Histaminmetabolismus des Nierenparenchyms unter diesen Versuchsbedingungen (z.B. Histaminaufnahme ins Gewebe!) bekannt, aus denen man dann evt. Schlüsse über dessen mögliche Funktion bei pathophysiologischem Geschehen ziehen könnte.

1.5. Mögliche Rolle des Histamins bei Nierenerkrankungen

Über die mögliche Bedeutung des Histamins im pathophysiologischen Ablauf von Erkrankungen des Urogenitaltrakts ist in der Literatur als einziges Krankheitsbild

die Hydronephrose, in deren Verlauf der Histamingehalt des Nierengewebes untersucht wurde, beschrieben (BABICS & RENY-VAMOS 1952). Es wird berichtet, daß drei Tage nach Harnleiterligatur die hydronephrotischen Nieren des Kaninchens mehr Histamin als normale Nieren enthalten. Weiterhin wird vorgeschlagen, daß Histamin bei der Hydronephrose durch Vermehrung der Plasmafiltration, Erhöhung der Permeabilität der Kapillaren und Stimulierung des Lymphflusses eine protektive Rolle spielen könnten. Allerdings wurden diese Untersuchungen mit einer unzuverlässigen, heute als obsolet anzusehenden Histaminbestimmungsmethode (BEST & Mc HENRY 1930) durchgeführt und die Änderung des Histamingehalts während der Entwicklung einer Hydronephrose nur über drei Tage verfolgt.

2. Ziel der Arbeit

Zur weiteren Bearbeitung der Hypothesen über die mögliche Rolle des Histamins in der Entwicklung einer Hydronephrose sollten daher

1. die Veränderung der Histaminkonzentration in der Kaninchenniere über einen Zeitraum von 30 Wochen hinweg mit einer neu entwickelten fluorometrischen Bestimmungsmethode verfolgt werden,

2. die Aktivität des einzigen in der Niere für den Histaminabbau zuständigen Enzyms Histaminmethyltransferase während des gleichen Zeitraums mittels einer Isotopenmethode bestimmt werden,

3. die Art eines eventuell beobachtbaren HMT-Aktivitätsanstiegs durch Gabe von Proteinsyntheseblockern für fünf Tage untersucht werden, und

4. eine evt. vorhandene Beziehung zwischen der Veränderung der Histaminkonzentration und der Veränderung

der HMT-Aktivität in hydronephrotischen Nieren von Kaninchen ohne bzw. nach Applikation von Proteinsyntheseblockern aufgezeigt werden.

3.Material und Methoden

3.1. Material

3.1.1. Gewebe- und Organgewinnung

Die untersuchten Kaninchennieren entstammten 145 männlichen Tieren (2,8 - 3,9 kg bei Ureterligatur bzw. Scheinoperation bzw. Tötung der Kontrolltiere, Rasse Großsilber). Die Tiere wurden sofort (Kontrolltiere) oder nach 1, 3, 5, 7, 14, 28, 42, 56, 70, 140 und 210 Tagen durch Genickschlag getötet und die Nieren sofort entnommen. Diese wurden mit Tyrode-Lösung gewaschen, gewogen, und dann in der frontalen Vertikalebene (Papierebene) in zwei Hälften geteilt, schockgefroren und bei -20°C bis zu vier Wochen bis zur Bestimmung der HMT-Aktivität (1. Nierenhälfte) oder der Histaminkonzentration (2. Nierenhälfte) gelagert.

Bei 6 Nieren von 3 Tieren wurde bei je einer Nierenhälfte vor dem Einfrieren eine makroskopische Trennung in Mark- und Rindenanteile vorgenommen, um die Verteilung der HMT-Aktivität innerhalb der Niere zu untersuchen (s. 4.1.2.).

3.1.2. Enzympräparationen

Zur Aktivitätsbestimmung der HMT in den Nieren wurde eine einfache Enzympräparation gewählt, wobei alle Schritte bei 0 - 2°C durchgeführt wurden. Die gefrorenen Gewebe wurden mit 5 Volumina 0,01 M NaPP, pH 7,4, mit Hilfe eines Ultraturrax (Typ 18/2N; Jahnke und Kunkel, Staufen) homogenisiert und das Homogenat 45 min bei einer mittleren Beschleunigung von 143.000 g

(Spinko L2 75B, Beckman, München) zentrifugiert. Da die gesamte Aktivität im Überstand zu finden ist (BARTH 1974) diente dieser als Enzymquelle.

3.1.3. Reagenzien für die Histamin- und Histaminmethyltransferaseaktivitätsbestimmung

Histamin-Dihydrochlorid puriss (Fluka, Buchs), S-Adenosyl-L-methionin-Hydrogensulfat (Boehringer, Mannheim), S-Adenosyl-L(methyl-^{14}C)-methionin (0,51 mCi/nmol; The Radiochemical Centre, Amersham); ^{14}C-Toluol-Standard (Buchler, Braunschweig); 2,5-Diphenyloxazol (PPO), 2,2'-p-Phenylen-bis-(5-phenyloxazol) (POPOP) und Toluol (alle "für Szintillationsmessungen"); Isoamylalkohol p.a., alle anorganischen Salze, Säuren und Basen p.a. (alle Merck, Darmstadt), o-Phthaldialdehyd puriss. p.a. (umkristallisiert aus Petroläther, Siedebereich 40-60°C, Fluka, Buchs); Dowex 50 W-X 8, H^+-Form, mesh 200-400 (Serva, Heidelberg). Zur Zubereitung sämtlicher Lösungen und Puffergemische wurde ausschließlich bidestilliertes Wasser (Bidestillationsanlage, 2. Stufe Quarzglas, Typ 1108; Köttermann, Hänsingen) verwendet.

3.1.4. Pharmaka zur Durchführung der Tierversuche

Pentobarbital-Natrium (Nembutal^R; Abbott, Ingelheim), Halothan^R (Hoechst, Frankfurt), Phenyl-Mercury-Borat (Merfen^R, Zyma-Blaes, München), Actidion (1 - 2 mg/ml 0,9% NaCl-Lösung) und Puromycin (12 mg/ml 0,9% NaCl-Lösung) (beide Serva, Heidelberg).

3.2. Methoden

3.2.1. Unterbindung des linken Ureters des Kaninchens

Die Tiere kamen nach einer Eingewöhnungszeit von 8 - 14 Tagen, während der sie mit Altromin^R und Wasser ad

libitum gefüttert wurden, nach einer 12-stündigen Nüchternperiode zur Operation, deren Ziel die einseitige und selektive Ligatur des oberen Drittels des linken Ureters war.

Jedes Tier wurde großflächig im Bereich des linken Rippenbogens von der Wirbelsäule bis zur Linea alba geschoren. Sodann wurde das Tier in einen kleinen Glaskasten (50 x 40 x 40 cm) gesetzt, in den ca. 10 ml Halothan^{R} verstäubt wurden. Das so narkotisierte Tier wurde dann auf einen Tieroperationstisch auf eine untergelegte Elektrode des Thermokauters (Siemens, München) geschnallt, wobei der Kopf während des gesamten Eingriffs in dem Narkosekasten verblieb, um jederzeit durch erneutes Einsprühen von Halothan^{R} ein Abflachen der Narkose verhindern zu können. Die saubergeschorene Fellfläche wurde mit Merfen^{R}-Lösung desinfiziert. Unterhalb des Verlaufs des linken Rippenbogens wurde das Fell elektrochirurgisch und die übrigen Wandschichten mit der Schere durchtrennt und somit die Bauchhöhle eröffnet. Auftretende Blutungen wurden elektrokoaguliert. Die linken Nieren wurden hervorluxiert und der Ureter im oberen Drittel selektiv mit 000-Mersilene-Faden umschlungen und unterbunden. Die Niere wurde danach wieder reponiert. Die durchtrennte Bauchwand und das Fell wurden mit zwei fortlaufenden Atraumatic-Chromcat-Nähten vernäht. Nach der Operation wurden die Tiere in ihre Käfige zurückgelegt, wo sie nach 5 - 15 min. aus der Narkose erwachten. Auf eine postoperative Medikation wurde verzichtet. Die Tiere wurden dann bis zur Tötung nach den angegebenen Zeitintervallen (siehe 3.1.1.) bei Altromin^{R}-Diät und Wasser ad libitum gehalten.

3.2.2. Applikation von Proteinsyntheseblockern

Der Einfluß von Proteinsyntheseblockern auf die Veränderung der Histaminkonzentration und der HMT-Aktivität in hydronephrotischen Kaninchen wurde über einen Zeitraum von fünf Tagen untersucht. Dazu wurden im Falle des Cycloheximids in vier Serien à 18 Tiere und im Falle des Puromycins in einer Serie à 12 Tiere diese jeweils nach einem Randomschema (SNEDECOR & COCHRAN 1968) je drei Versuchsgruppen zugeteilt. Bei Gruppe 1 wurde eine Ureterunterbindung durchgeführt und die Tiere dann fünf Tage lang mit Cycloheximiddosen von 0,4 bzw. 0,6 bzw. 0,8 mg/kg/Tag (mit der höchsten Dosis wurden zwei Serien untersucht) behandelt. Tiere der Gruppe 2 wurden nur einer Scheinoperation (alle chirurgischen Manipulationen ausschließlich der Ureterunterbindung) unterzogen, gefolgt von in Dosis und Applikationszeitraum identischen Actidioninjektionen. In Gruppe 3 schließlich wurden der Ureter der Tiere ligiert, in den folgenden fünf Tagen aber nur entsprechende Volumina der physiologischen NaCl-Lösung (0,4 - 0,6 ml/kg) gespritzt. Die erste Injektion erfolgte unmittelbar nach Operationsende, die nächstfolgenden dann jeweils 24 Stunden später. 24 Stunden nach der fünften Injektion wurden die Tiere geschlachtet.

3.2.3. Bestimmung des Histamingehaltes von Kaninchennieren

Das Nierengewebe wurde mit 3 Volumina 0,4 N $HClO_4$ bei Zimmertemperatur homogenisiert. Nachdem das gefällte Eiweiß durch eine 5 min Zentrifugation bei 1800 g abzentrifugiert war, wurden 4 ml des Überstandes mit 2 N NaOH auf pH 6,5 (Einstellung mit Hilfe einer Glaselektrode) gebracht. Diese Lösung wurde auf ein Säulchen von Dowex 50 W-X 8 (0,3 cm Ø, 2 cm lang, Flüssigkeitsreservoir ca. 13 ml, äquilibriert mit 0,1 M

NaPP, pH 6,5) aufgetragen. Danach wurde die Säule sukzessive mit 5,0 ml 0,1 M NaPP, pH 6,5, mit 1,0 ml Wasser und mit 5,0 ml 1 N HCl gewaschen. Histamin wurde dann mit 3,0 ml 4 N HCl von der Säule eluiert. Für die fluorometrische Bestimmung wurde das Eluat mit Wasser 1:2 verdünnt. In Doppelbestimmung wurden je 1,7 ml dieser 6 ml Lösung mit 0,8 ml 5 N NaOH alkalisiert. Dann wurden 0,1 ml einer 1%igen (w/v) Lösung von o-Phthaldialdehyd in Methanol zugegeben und genau 2 min später durch die Zugabe von 0,6 ml 2 M H_3PO_4 die Reaktion abgestoppt und die Fluoreszenz der gebildeten Verbindung in einem Spektralfluorometer (ZFM_4C mit HTV R446 Photomultiplier, Zeiss, Oberkochen) bei 21,0 $\pm$ 0,5°C gemessen. Die Anregeungswellenlänge war 360 nm (Spaltbreite 1,2 mm), die Emissionswellenlänge war 450 nm (Spaltbreite 0,8 mm). Der fluoreszierende Histamin-o-Phthaldialdehyd-Komplex war für mindestens eine Stunde stabil. Die Fluoreszenzintensität war einer Histaminkonzentration von 1-700 ng Histamindihydrochlorid/ml des verdünnten Eluats direkt proportional.

Die Richtigkeit der Histaminbestimmung wurde durch einen "Umkehrblank", einen "Reagenzienblank" und einen "Eichwert" kontrolliert. Beim Umkehrblank (für jede Histaminbestimmung durchgeführt) wurden 1,7 ml der Histamin enthaltenden Lösung vor der Kondensation mit o-Phthaldialdehyd wieder angesäuert, so daß die nur im Alkalischen ablaufende Komplexbildung nicht stattfinden konnte. Fehlende Fluoreszenz dieses Umkehrblanks zeigte die Abwesenheit von fluoreszierenden Verunreinigungen an. Beim Reagenzienblank wurde die den Inkubationsansätzen entnommene, Histamin enthaltende Lösung durch 3,0 ml 0,4 N $HClO_4$ ersetzt. Die Fluoreszenzinten-

sität dieses Blanks durfte die des Umkehrwertes nicht übersteigen und zeigte an, ob die verwendeten Reagenzien frei von mit o-Phthaldialdehyd reagierenden Substanzen waren. Im Eichwert schließlich wurde die Fluoreszenzintensität von 1,7 ml einer Histamin-Standardlösung (0,5 µg/ml 2 N HCl) nach Kondensation mit o-Phthaldialdehyd ermittelt. Wich dieser Wert mehr als 5,4% (Variationskoeffizient der Histaminbestimmung, s. LORENZ et al. 1970) von der benutzten Eichkurve (0,1 - 0,8 µg Histamin/ml 2 N HCl) ab, so wurde eine neue Eichkurve angefertigt (z.B. nach durch Verschleiß bedingten Veränderungen am Fluorometer).

3.2.4. Bestimmung der enzymatischen Aktivität der HMT mittels einer Isotopenmethode

Diese Methode ermöglicht die Bestimmung eines der Reaktionsprodukte der durch HMT katalysierten Reaktion, nämlich des N^{τ}-Methylhistamins und stellt eine Modifikation der Methode von SNYDER & AXELROD (1965) dar.

Zur Enzymaktivitätsbestimmung waren in einem Ansatz von 0,5 ml Gesamtvolumen die in Tabelle 4 angegebenen Substanzen enthalten.

Die Inkubationen wurden in Reagenzgläsern mit Glasschliff unter Luftatmosphäre bei 37°C in einem Thermoblock (CH 12, Liebisch, Brackwede) durchgeführt. Die Reihenfolge der Zugabe der Reaktionsteilnehmer und eine Vorinkubation waren ohne Einfluß auf die Enzymaktivität. Die Reaktion wurde durch Zugabe von SAM gestartet. Nach 0, 15, 30, 45 und 60 min wurde durch Zugabe von 0,5 ml 0,5 M Boratpuffer, pH 10,0, die Reaktion in den einzelnen Ansätzen abgestoppt.

Nach dem Abstoppen der Reaktion wurde das gebildete ^{14}C-N^{τ}-Methylhistamin durch mechanisches Schütteln für 15 min auf einem Horizontalrüttler (Bühler, Tübingen) in 6 ml Toluol-Isoamylalkohol-Gemisch (3:2 v/v) überführt. Wässrige und organische Phase wurden durch 5 min Zentrifugation bei 1800 g getrennt. 4 ml des Überstandes wurden in Polyäthylen-Szintillationsflaschen (Hormuth, Heidelberg) übertragen, in denen sich 2 ml absolutes Äthanol und 10 ml Toluol-Szintillator (0,4 % PPO und 0,01% POPOP) befanden. Im Flüssigszintillationszähler (TriCarb 3380, Packard, Frankfurt) wurde die enthaltene Radioaktivität mit dem im Gerät vorgegebenen ^{14}C-Kanal auf $\pm$ 1,5% (2σ-Grenze) genau bestimmt.

Zur Bestimmung eines einzelnen Wertes der HMT-Aktivität wurden neben vier Inkubationsansätzen, die nach 15, 30, 45 und 60 min abgestoppt wurden, vier weitere Ansätze mit hitzeinaktiviertem Enzym vorbereitet (zur Hitzeinaktivierung wurde 1 ml der Enzymlösung in mit Schliffstopfen verschlossenen Reagenzgläsern für 10 min in kochendem Wasser belassen). Dadurch wurde ein Hinweis auf die Radioaktivität erhalten, die von anderen Stoffen als dem enzymatisch gebildeten ^{14}C-N^{τ}-Methylhistamin stammte (Hydrolyseprodukte, Verunreinigungen).

Außer diesen Ansätzen waren 2 weitere zur Kontrolle der Spezifität des Enzymtests durchgeführt: Im ersten waren die 0,1 ml Enzymlösung durch 0,1 ml 0,01 M NaPP, pH 7,4 ersetzt. Beim zweiten wurde die Reaktion durch Zugabe von 0,5 ml Boratpuffer, pH 10,0, unmittelbar vor Zugabe des SAM (Zeit 0 min) abgestoppt und das Inkubationsgemisch 60 min bei 37°C gehalten. Diese Blankwerte stimmen mit den Werten, die mit hitzein-

aktiviertem Enzym erhalten wurden, überein. Die Werte stiegen von 80 cpm für die zur Zeit 0 min abgestoppten Ansätze an bis auf 150 cpm für die Inkubationen von 60 min. Ein gerätebedingter Background von 30 cpm wurde durch automatische Substraktion berücksichtigt.

Aus den nach verschiedenen Zeiten abgestoppten Ansätzen wurde die Zunahme des in das Toluol/Isoamylalkohol-Gemisch extrahierten ^{14}C-N^{τ}-Methylhistamins bestimmt. Von diesen Werten wurden die Nullwerte und zusätzlich die durch die anderen Blanks ermittelte und unspezifisch extrahierte Radioaktivität, die im Durchschnitt bei 1,16cpm/min (Extremwerte 1,0 - 1,5 cpm/min) lag, abgezogen. Als Reaktionsgeschwindigkeiten wurden dann cpm/min berechnet. Das arithmetische Mittel aus diesen 4 Werten lieferte dann die lineare Anfangsgeschwindigkeit, aus der die spezifische Aktivität der HMT als pmol gebildetes N^{τ}-Methylhistamin/(min x mg Protein) errechnet wurde.

Komponenten des Reaktionsgemisches	Volumen [µl]	Konzentration [mM]	Endkonzentration [mM]	Menge/Ansatz [µmol]
NaPP, pH 7,4	200	50	45	22,5
Enzymlösung	100	-	-	-
Histamin	100	0,584	0,117	0,058
SAM[1)]	50	5	0,7	0,35
^{14}C-SAM[2)]	50	2		

Tab. 4 Mengen-, Volumen- und Konzentrationsangaben der einzelnen Komponenten des Inkubationsgemisches für die Bestimmung der HMT-Aktivität mittels des Isotopen-Enzymtestes

Enzymprotein, Histamin und nicht radioaktives SAM waren in 0,05 M NaPP, pH 7,4 gelöst.

1) Die Einwaage muß mit dem Faktor 1,724 multipliziert werden, da nach Angaben des Herstellers nur 58% der Substanz reines SAM sind.

2) Spezifische Aktivität 0,51 mCi/mmol = 51 nCi/Ansatz = 113.200 dpm/Ansatz

3.2.5. Proteinbestimmung mittels der Biuret-Methode

Die spezifische Aktivität für die HMT wurde immer auf die eingebrachte Proteinmenge bezogen. Das Protein wurde hierzu in den Inkubationen mit Rohhomogenaten (UZ-Überstand) mittels der Biuret-Methode (WEICHSELBAUM 1946) bestimmt. Dazu wurde am Photometer (Eppendorf, Hamburg) eine Probe mit Enzympräparat 0,1 - 1,0 ml ≙ 0,5 - 10 mg Protein/ml) bei 546 nm gegen einen Leerwert gemessen, der aus 5,0 ml des Biuret-Reagenz und 5,0 ml physiologischer Kochsalzlösung bestand. Wurde Albumin aus Rinderserum als Referenzsubstanz verwendet, so ergab sich für die Berechnung der Proteinkonzentration (mg/ml)

aus der Extinktionsdifferenz (ΔE) bei 0,1 ml eingesetzter Enzymlösung ein Proportionalitätsfaktor von 418.

Sämtliche Eichkurven hatten einen Korrelationskoeffizienten von $< 0{,}995$ und verliefen nach Abzug des Leerwertes durch den Nullpunkt.

3.2.6. Statistische Auswertungen

Zur Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen, die vielfach angegeben wurden, sowie zur Bestimmung der statistischen Signifikanz nach dem Student's t-Test oder dem t-Test für gepaarte Daten (SNEDECOR & COCHRAN 1967) wurde ein Tischcomputer (Hewlett-Packard 9185A, Böblingen) verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Histaminkonzentration und HMT-Aktivität in der Niere des Kaninchens

4.1.1. Histaminkonzentration der Kaninchenniere

Um einen systematischen Unterschied in der Histaminkonzentration der linken und rechten Niere auszuschließen, wurde dieser bei 15 Kaninchen in der linken und rechten Niere getrennt bestimmt.

Die Werte (Tab. 5) zeigen für die linke und rechte Niere keinen Unterschied in Mittelwert, Streuungsmaß und Spannweite, so daß man keinen systematischen Fehler begeht, wenn man zur Bestimmung dieser Größe in den folgenden Versuchen immer den linken Ureter unterbindet und die rechte Niere als Kontrolle dient.

Der mittlere Wert von 0,92 µg Histamindihydrochlorid/ g Gewebe (=0,56 µg Histaminbase/g Gewebe) stimmt gut mit den in der Literatur berichteten von 1,4 µg/g (GRAHAM et al. 1956), 0,3 µg/g (WATON 1956) und 1,5 ± 0,7 µg/g (LORENZ et al. 1973) überein. Damit findet man auch in der Niere des Kaninchens wie in der aller anderen bisher untersuchten Säugetiere eine niedrige Histaminkonzentration (vgl. LORENZ et al. 1973).

4.1.2. HMT-Aktivität in Kaninchennieren

Da in den folgenden Versuchen immer nur der linke Ureter unterbunden wurde (s.o.), sollte auch die HMT-Aktivität in linker und rechter Niere getrennt sowie die Verteilung dieses Enzyms innerhalb der Niere untersucht werden.

Es zeigte sich (Tab. 6), daß bei 31 untersuchten Tieren kein Unterschied in der HMT-Aktivität der linken und rechten Niere besteht. Die gefundenen Werte stimmen

Niere	n	Histamingehalt [µg/g Gewebe]	
		$\bar{x} \pm$ S.D.	Extremwerte
links	15	0,90 ± 0,36	0,45 - 1,45
rechts	15	0,93 ± 0,32	0,51 - 1,42

Tab. 5 Histamingehalt im Nierengewebe des Kaninchens

Die Bestimmung des Histamingehalts (als Dihydrochlorid) erfolgte wie unter 3.2.3. beschrieben. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied (t-Test für gepaarte Daten) zwischen linker und rechter Niere.

Gewebe-präparation	n	Enzymaktivität [pmol/min x mg Protein]	
		$\bar{x} \pm$ S.D.	Extremwerte
Gesamtniere			
links	31	93 ± 22	51 - 124
rechts		94 ± 23	54 - 127
Nierenmark	6	65 ± 16 x)	45 - 78
Nierenrinde	6	95 ± 18 x)	77 - 117

Tab. 6 HMT-Aktivität in verschiedenen Nierenanteilen und in Gesamtnieren des Kaninchens

Die Präparation der einzelnen Nierenanteile und die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgte wie unter 3.1.2. und 3.1.4. beschrieben.
x) $p < 0{,}005$ (t-Test für gepaarte Daten). Zwischen linker und rechter Niere ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

ausgezeichnet mit den von HERRMANN (1976) gefundenen überein, der bei 7 Tieren für die linke Niere eine HMT-Aktivität von 79 ± 21 pmol/(min x mg Protein) ($\bar{x}$ ± S.D.; Spannweite 65 - 114) und für die rechte eine solche von 80 ± 17 (58 - 109) ermittelte.

Bei 6 Tieren wurde eine grob makroskopische Trennung von Nierenrinde und Nierenmark (s. 3.1.1.) durchgeführt und in den so gewonnenen Geweben die HMT-Aktivität bestimmt. Dabei findet sich im Markanteil eine im Vergleich zur Rinde hochsignifikante HMT-Aktivitäts-Erniederung um ca. 30% ($p < 0{,}005$ (t-Test für gepaarte Daten)). Um den Einfluß dieser unterschiedlichen Aktivitätsverteilung in den folgenden Harnleiterunterbindungsexperimenten auszuschließen, wurden die einzelnen Nieren in der frontalen Vertikalebene in zwei Hälften geteilt, wobei eine zur HMT-Aktivitätsbestimmung und die zweite zur Bestimmung der Histaminkonzentration dienten. Eine evt. vorhandene unterschiedliche Verteilung von HMT-Aktivität oder Histaminkonzentration auf zentrale und polare Nierenrindenanteile sollte so ebenfalls ohne Bedeutung werden.

4.2. Einfluß der Harnleiterunterbindung auf den Histaminmetabolismus der Kaninchenniere

4.2.1. Veränderung des Gesamttiergewichts

Bei Unterbindung des linken Harnleiters war das mittlere Gewicht der zum Versuch kommenden Tiere in sämtlichen Gruppen (n = 3 bis 21) zwischen 2,97 und 3,30 kg (Tab. 7). Somit war das für die verschiedenen Versuchszeiten gewählte Tiermaterial in sich homogen. Bis zu 3 Tagen nach der Operation nahmen die Tiere geringfügig (jedoch signifikant) um bis zu 8% an Gewicht ab. Bereits nach zwei Wochen jedoch nahmen sie wieder zu und erreichten in dem am längsten untersuchten Zeitraum eine Gewichtszunahme um 49%, die derjenigen von nicht operierten Tieren entspricht. Somit zeigt sich bereits hier, daß sogar nach 30 Wochen durch eine einseitige Ureterligatur keine wesentliche Beeinflußung des physiologischen Wachstums der Tiere zu beobachten war.

4.2.2. Veränderung des Nierengewichtes

Unmittelbar nach der unter 3.1.1. beschriebenen Tötung der Tiere wurden die Nieren rasch entnommen, mittels Sektionsschnitt geöffnet und sofort gewogen (Werte s. Tab. 8). Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Wertegruppen zu erzielen, wurde das Gewicht der einzelnen Kaninchenniere auf das Körpergewicht des Gesamttieres zum Zeitpunkt der Tötung bezogen (s. Tab. 9). Diese Berechnung war vor allem bedeutend für die Verfolgung der Gewichtsveränderungen der Kontrollnieren.

Aus Tab. 8 und 9 ist ersichtlich, daß grundsätzlich auch bei unbehandelten Tieren die linke Niere 5% schwerer war als die rechte ($p < 0,005$ im t-Test für gepaarte Daten).

auer der bindung ge)	n	Gewicht[1] [kg] bei Unterbindung	bei Tötung	Änderung[2] [%]	Signifikanz-schwellen[3] [p]
ne	21	$3,17 \pm 0,15$	-	-	-
	6	$3,18 \pm 0,12$	$3,05 \pm 0,14$	- 4	$< 0,05$
	5[4]	$3,30 \pm 0,16$	$3,02 \pm 0,22$	- 8	$< 0,05$
	6	$3,18 \pm 0,22$	$3,07 \pm 0,27$	- 4	$< 0,1$
	6	$3,12 \pm 0,24$	$3,25 \pm 0,23$	+ 4	$< 0,05$
	6	$3,28 \pm 0,17$	$3,47 \pm 0,18$	+ 6	$< 0,005$
	3[5]	$2,97 \pm 0,12$	$3,43 \pm 0,25$	+ 15	$< 0,05$
	5[6]	$3,18 \pm 0,19$	$3,80 \pm 0,19$	+ 19	$< 0,005$
	4[7]	$3,08 \pm 0,10$	$3,83 \pm 0,30$	+ 24	$< 0,05$
	6	$3,17 \pm 0,10$	$4,12 \pm 0,31$	+ 30	$< 0,001$
	3[8]	$3,23 \pm 0,06$	$4,80 \pm 0,62$	+ 49	$< 0,05$

Veränderung des Gewichts von Kaninchen nach Unterbindung des linken Ureters

1) Gewichtsangaben als $\bar{x} \pm S.D$;

2) Änderung ausgedrückt als Gewicht bei Tötung - Gewicht bei Ureterunterbindung / Gewicht bei Unterbindung x 100;

3) t-Test für gepaarte Daten;

4) bei 1 Tier wurde versehentlich statt des Harnleiters die Nierenvene unterbunden;

5) bei 2 Tieren hatte sich die Unterbindung vorzeitig gelöst; 1 Tier auf Grund einer Infektion verstorben;

6) bei 1 Tier abgekapselter Abszess, der eine pyelonephrotische Schrumpfniere zur Folge hatte;

7) 2 der für den Versuch vorgesehenen Tiere waren am Operationstag krank und nahmen in der Folgezeit nicht an Gewicht zu;

8) 2 Tiere auf Grund einer Infektion verstorben; bei 1 Tier war die hydronephrotische Niere stark vereitert;

Zeitdauer der Unterbindung (Tage)	n	Gewicht[1] [g] der linken Niere (unterbunden)	rechten Niere (Kontrolle)	Änderung[2] [%]	Signifikanzschwelle [p]
keine	21	9,00±1,06	8,57±0,98	+ 5	< 0,005
1	6	15,75±3,01	9,33±1,40	+ 69	< 0,001
3	5	19,00±4,14	10,20±1,10	+ 86	< 0,005
5	6	23,08±5,76	10,08±1,39	+ 129	< 0,005
14	6	23,25±5,17	11,08±0,98	+ 110	< 0,005
28	6	26,25±5,14	11,83±0,68	+ 122	< 0,005
42	3	26,33±5,11	13,00±1,32	+ 102	< 0,05
56	5	36,00±7,79	15,40±2,04	+ 134	< 0,005
70	4	21,00±11,38	13,38±1,84	+ 57	n.s.
140	6	11,07±4,10	14,53±2,30	- 24	n.s.
210	3	10,50±1,67	15,77±4,05	- 33	n.s.

Tab. 8 Veränderung des Nierengewichtes von Kaninchen nach Unterbindung des linken Ureters

1) Gewichtsangaben in Absolutwerten (vgl. Tab. 9) als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Gewicht der linken Niere - Gewicht der rechten Niere / Gewicht der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

tdauer der erbindung (Tage)	n	Nierengewicht[1] [g/kg] der linken Niere (unterbunden)	rechten Niere (Kontrolle)	Änderung[2] [%]	Signifikanz-schwellen[3] [p]
keine	21	2,84±0,33	2,70±0,29	+ 5	<0,005
1	6	5,17±1,11	3,07±0,53	+ 68	<0,001
3	5	6,28±1,24	3,38±0,44	+ 86	<0,005
5	6	7,50±1,68	3,32±0,50	+ 126	<0,001
14	6	7,15±1,35	3,42±0,29	+ 109	<0,005
28	6	7,63±1,73	3,40±0,14	+ 124	<0,005
42	3	7,63±1,08	3,80±0,20	+ 101	<0,02
56	5	9,46±1,99	4,06±0,36	+ 133	<0,005
70	4	5,40±2,61	3,48±0,26	+ 55	n.s.
140	6	2,70±0,96	3,55±0,60	- 24	n.s.
210	3	2,20±0,62	3,23±0,47	- 32	n.s.

9 Veränderung des Nierengewichts von Kaninchen nach Unterbindung des linken Ureters

1) Gewichtsangaben bezogen auf das Gesamtgewicht der Kaninchen (vgl. Tab. 8) als $\bar{x} \pm S.D.$

2) Änderung ausgedrückt als Gewicht der linken Niere - Gewicht der rechten Niere / Gewicht der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

Nach Unterbindung des Ureters steigt das Gewicht innerhalb eines Tages auf Grund von Ödembildung und Rückstau um 70% an. Dieser auf die rechte Kontrollniere bezogene Anstieg hält bis zur 8. Woche an. Im Folgenden kommt es dann zu einer Einschrumpfung der Niere mit einer erheblichen Gewichtsabnahme, so daß nach 30 Wochen noch ein Nierenkapselgebilde mit ca. 50% des Gewichts der Kontrollniere verbleibt.

Nicht nur das Gewicht der gestauten Nieren, sondern auch das der rechten Kontrollnieren nimmt nach der Ligatur des linken Harnleiters stark zu (Tab. 9). So stieg es innerhalb eines Tages von 2,70 $\pm$ 0,29 auf 3,07 $\pm$ 0,53 g/kg KG um 14% an ($p < 0,05$; Student's t-Test). Vom 25%igen Anstieg am dritten Tag bis zum Ende der 30 wöchigen Unterbindungsperiode war dann die Zunahme des relativen Nierengewichtes bei allen Untersuchungszeitpunkten hoch signifikant ($p < 0,001$ in allen Fällen). Dieser Anstieg zeigt die kompensatorische Hypertrophie, die schon von anderen Autoren berichtet wurde (ALLEN 1934; SILK et al. 1967; ROUS et al. 1967; LYTTON et al. 1969; SCHINDLER et al. 1972).

4.2.3. Veränderung des Proteingehalts

Der Proteingehalt / g Nierengewebe betrug bei 21 Kontrolltieren in der linken Niere 92,5 $\pm$ 12,5 und in der rechten Niere 91,5 $\pm$ 11,5 mg/g (Tab. 10). Durch die Schwellung der Niere nach Unterbindung des linken Ureters nahm die Proteinkonzentration bis zum 5. Tag rasch um ca. 40% ab. Dann verzögerte sich diese Abnahme und wurde bis zum Ende der 30 wöchigen Unterbindung nie größer als 50% (Tab. 10).

Die Proteinkonzentration der rechten Kontrollnieren änderte sich nur wenig, wenn auch bei 42-, 56-, 70- und 140 tägiger Unterbindung eine Erhöhung der Proteinkonzentration um 27%, 15%, 33% und 16% mit entsprechenden Signifikanzschwellen von $p < 0,02$, $p < 0,05$, $p < 0,001$ und $p < 0,02$ (Student's t-Test) beobachtet wurde.

Ohne Berücksichtigung der beobachteten Nierengewichtsveränderungen (s. 4.2.2.) kann man aus der Proteinkonzentration keine Rückschlüsse auf evt. beginnende Ödembildung oder Nekrose ziehen. Daher wurde der Gesamtproteingehalt der Nieren berechnet (Tab. 11). Bei den rechten Kontrollnieren nimmt der Gesamtproteingehalt stetig zu: Innerhalb der ersten 5 Tage um 30%, nach 42 Tagen um 96% und nach 30 wöchiger Unterbindung sogar um 103%. Ab dem 5. Tag sind diese Zunahmen alle hoch signifikant ($p < 0,001$ in allen Fällen; Student's t-Test). Aus Tab. 8 und Tab. 10 ergibt sich, daß diese Proteingehaltzunahme weniger durch die Zunahme der Proteinkonzentration, sondern vielmehr durch die kompensatorische Hypertrophie der Nieren bedingt ist.

Unterbindung führt während der ersten 5 Tage zu einem

Zeitdauer der Unterbindung (Tage)	n	Proteingehalt[1] [mg/g] der linken Niere (unterbunden)	rechten Niere (Kontrolle)	Änderung[2] [%]	Signifikanzschwellen [p]
keine	21	92,5±12,5	91,5±11,5	+ 1	n.s.
1	6	78,5±16,0	90,5±19,0	- 13	n.s.
3	5	65,0±14,5	91,0±22,5	- 29	<0,05
5	6	63,0±10,5	101,5±11,5	- 38	<0,005
7	6	58,5±13,0	98,5±15,0	- 41	<0,001
14	6	55,0±15,0	94,0±10,5	- 42	<0,001
28	6	51,0±15,5	86,0±13,5	- 41	<0,001
42	3	69,0±13,5	116,0±31,5	- 41	<0,1
56	5	49,5±11,5	105,0±13,0	- 53	<0,001
70	4	58,0± 5,0	121,5±15,0	- 53	<0,01
140	6	54,0± 5,0	106,5±16,0	- 49	<0,001
210	3	48,0± 8,5	101,0± 4,0	- 52	<0,01

Tab. 10 Veränderung des Proteingehalts von Kaninchennieren nach Unterbindung des linken Ureters

1) Angaben des Proteingehalts als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Proteingehalt der linken Niere - teingehalt der rechten Niere/Proteingehalt der rechten Niere

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

eitdauer der nterbindung (Tage)	n	Proteingehalt der Gesamtniere [mg][1] linke Niere (unterbunden)	rechte Niere (Kontrolle)	Änderung[2] [%]	Signifikanz-schwellen[3] [p]
keine	21	829±130	782±107	+ 6	<0,05
1	6	1266±498	842±123	+ 50	<0,05
3	5	1249±485	929±247	+ 34	n.s.
5	6	1400±166	1017±128	+ 38	<0,001
14	6	1260±346	1047±179	+ 20	n.s.
28	6	1335±493	1020±196	+ 31	n.s.
42	3	1855±671	1535±533	+ 21	n.s.
56	5	1792±611	1607±214	+ 12	n.s.
70	4	1182±553	1608±126	- 26	n.s.
140	6	600±237	1567±438	- 62	<0,005
210	3	493± 67	1587±427	- 69	<0,05

ab. 11 Veränderung des Gesamtproteingehalts von Kaninchennieren nach Unterbindung des linken Ureters

1) Angaben des Proteingehalts als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Gesamtproteingehalt der linken Niere - Gesamtproteingehalt der rechten Niere / Gesamtproteingehalt der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

signifikanten Anstieg des Gesamtproteingehalts der Niere (Tab. 11); danach folgt eine ca. 9 wöchige Periode, während der das Gewicht der unterbundenen Nieren nicht signifikant verändert ist im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollnieren. Auf Grund der dann einsetzenden Schrumpfung der unterbundenen Nieren kommt es schließlich in Folge der starken Gewichtsabnahme (Tab. 8) auch zu einer hochsignifikanten Abnahme des Gesamtproteingehaltes. Diese generelle Gewebsdegeneration nach 20- und 30 wöchiger Unterbindung weist bereits auf die Abnahme von aktivem Enzymprotein (vgl. 4.2.5.) hin.

4.2.4. Veränderung der Histaminkonzentration

Die Histaminkonzentration der Kontrollnieren war bis zu einem Untersuchungszeitraum von 70 Tagen relativ konstant und zeigte für jede Versuchsgruppe Werte zwischen $0,87 \pm 0,42$ bis $1,19 \pm 0,41$ µg/g Gewebe (Abb. 2). Lediglich nach 20 und 30 Wochenwar ein starker Anstieg der Werte auf das 1,5fache der normalerweise gefundenen zu beobachten. Diese Erhöhung war hoch signifikant ($p < 0,001$ nach 20 Wochen; $p < 0,01$ nach 30 Wochen; jeweils bestimmt gegen die rechten Kontrollnieren der sofort getöteten Tiere (Zeit 0); Student's t-Test).

Der Histamingehalt der hydronephrotischen Nieren steigt innerhalb 24 Stunden auf über das Doppelte an ($p < 0,001$; t-Test für gepaarte Daten). Nach 3 und 5 Tagen fällt der Histamingehalt dann wieder ab, ist aber gegenüber den Ausgangswerten immer noch erhöht ($p < 0,020$ und $p < 0,025$ am 3. bzw. 5. Tag). Vom Ende der ersten Woche nach Unterbindung bis zum Ende der Untersuchung nach 30 Wochen liegt der Histamingehalt dann wieder im Normbereich und unterscheidet sich zu keinem Zeitpunkt von dem der Kontrollnieren (Abb. 2).

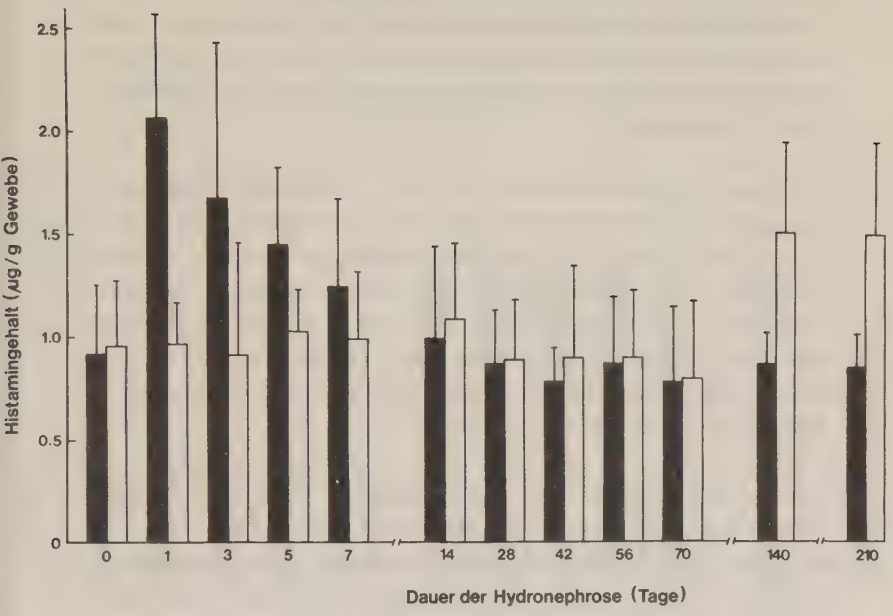

Abb. 2 Histamingehalt von Kaninchennieren nach Unterbindung des linken Harnleiters

Angaben des Histamingehalts als $\bar{x} \pm$ S.D.; die Anzahl der pro Unterbindungsintervall untersuchten Tiere entspricht den in Tab. 10 angegebenen.
□ rechte Kontrollnieren
▨ linke unterbundene Nieren
Die Bestimmung der Histaminkonzentration erfolgte wie unter 3.2.3. beschrieben.

4.2.5. Veränderung der HMT-Aktivität

Während der Histamingehalt der untersuchten Tiere großen Schwankungen unterlag und deshalb die einzelnen Ergebnisse eine starke Streuung zeigten, ergab sich für die HMT-Aktivitätswerte eine wesentlich kleinere biologische Streuung.

So lagen die Mittelwerte für die einzelnen Kontrollgruppen zwischen 84 $\pm$ 13 und 123 $\pm$ 21 pmol/(min x mg Protein) ($\bar{x} \pm$ S.D.). Frisch entnommene linke bzw. rechte Nieren (Unterbindungsdauer 0 Stunden, Abb. 3) zeigten eine Aktivität von 92 $\pm$ 22 bzw. 94 $\pm$ 23 pmol/(min x mg Protein) (n = 21). In keinem Fall unterschied sich eine Kontrollgruppe von der Gruppe der frisch gewonnenen Nieren zur Zeit t = 0 (Abb. 3).

Außer nach 24 stündiger Unterbindung, wo eine leichte, nicht signifikante Erniedrigung zu beobachten war, zeigten alle hydronephrotischen Nieren eine erhöhte HMT-Aktivität, sowohl im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe als auch zu den unmittelbar nach Tötung entnommenen Nieren. Nach 3 Tagen war die Erhöhung 30% ($p < 0,01$; t-Test für gepaarte Daten) und nach 5 Tagen 100% ($p < 0,001$). Die größte Aktivitätszunahme war dann von der 2. bis zur 20. Woche nach Ureterunterbindung (um 220% Zunahme) zu beobachten und selbst nach 30 wöchiger Unterbindung war die HMT-Aktivität der hydronephrotischen Nieren gegenüber den Kontrollnieren noch auf das Doppelte erhöht ($p < 0,02$). Ursache hierfür dürfte die jetzt einsetzende Zelldegeneration sein.

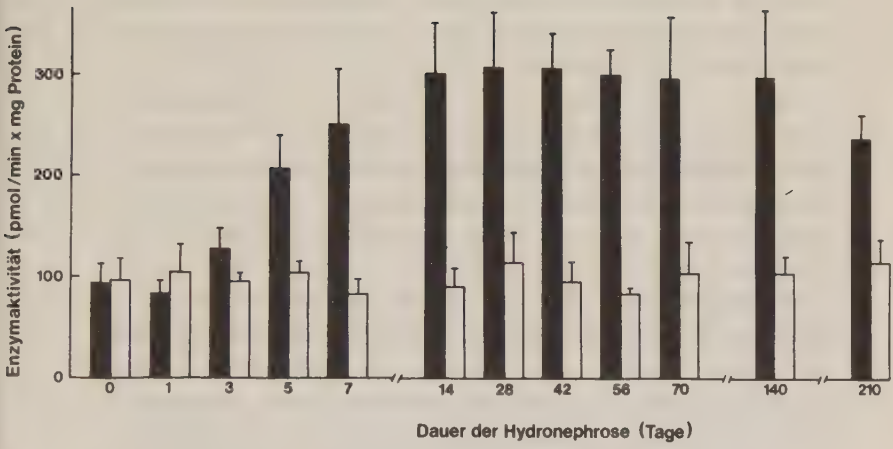

Abb. 3 HMT-Aktivität von Kaninchennieren nach Unterbindung des linken Harnleiters

Angaben der HMT-Aktivität als $\bar{x} \pm$ S.D.; die Anzahl der pro Unterbindungsintervall untersuchten Tiere entspricht den in Tab. 10 angegebenen.
□ rechte Kontrollnieren
▨ linke unterbundene Nieren
Die Bestimmung der HMT-Aktivität erfolgte wie unter 3.2.4. beschrieben.

4.3. Einfluß von Proteinsyntheseblockern auf den Histaminmetabolismus von Kaninchennieren nach Harnleiterunterbindung

Der Einfluß der Proteinsyntheseblocker Cycloheximid und Puromycin wurde für die Dauer von 5 Tagen untersucht, da zu diesem Zeitpunkt die Zunahme an HMT-Aktivität/Zeiteinheit am größten war, und von der Voraussetzung ausgegangen wurde, daß es sich bei der beobachteten Enzymaktivitätsvermehrung um eine Neubildung aktiven Enzymproteins handelte.

Während auf Grund einer alleinigen Harnleiterunterbindung keines der Kaninchen verstarb (die Todesursache für zwei harnleiterligierte Tiere in der Vergleichsgruppe bei der Untersuchung von 0,4 mg/kg/Tag Cycloheximid war nicht nephrogen bedingt), war in den Versuchsserien mit Cycloheximid eine erhöhte Todesrate festzustellen, die von der verwendeten Dosis abzuhängen scheint (Tab. 12). Dies dürfte in der Toxizität von Cycloheximid in den verwendeten Dosen begründet sein (vgl. Tab. 13), da die Todesrate einerseits mit steigender Cycloheximid-Dosis zunimmt, andererseits bei den durch eine Hydronephrose vorgeschädigten Tieren bei einer bestimmten Cycloheximid-Dosis die höchsten Werte erreicht.

Puromycin dagegen scheint in der verwendeten Dosis keinen Einfluß auf die Überlebensrate zu haben.

Konzentration des Proteinsynthese-blockers [mg/kg/Tag]	Behandlung		
	Hydronephrose + 0,9% NaCl	Proteinsyn-theseblocker	Hydronephrose + Proteinsyn-theseblocker
0,4 Cycloheximid	4/6	6/6	5/6
0,6 Cycloheximid	6/6	6/6	4/6
0,8 Cycloheximid[x)]	6/6	6/6	4/6
0,8 Cycloheximid[xx)]	6/6	3/6	1/6
6,0 Puromycin	4/4	4/4	4/4

Tab. 12 Überlebensrate von Kaninchen nach Unterbindung des linken Harnleiters und / oder Applikation von Proteinsyntheseblockern

Angabe von Inzidenzen. n = 6 bzw. n = 4 für jede Gruppe bei den Versuchen mit Cycloheximid bzw. Puromycin.

Versuchsdauer in allen Fällen 5 Tage. Für weitere Einzelheiten zur Methodik s. 3.2.1. und 3.2.2.
x) Serie 1; xx) Serie 2.

4.3.1. Cycloheximid

4.3.1.1. Veränderung des Gesamttiergewichtes

Die Gewichtsveränderung des Gesamttieres wurde nur in zwei der vier Versuchsserien (Cycloheximid-Dosen 0,6 bzw. 0,8 mg/kg/Tag) untersucht (Tab. 13). Sowohl nach 5 tägiger Unterbindung als auch nach 5 tägiger Applikation von Cycloheximid kommt es zu teilweise hoch signifikanten Gewichtsabnahmen, die im Falle des Cycloheximid auch dosisabhängig zu sein scheinen (Tab. 13). Die verstärkte toxische Wirkung des Cycloheximids bei hydronephrotischen Tieren zeigt sich somit neben der erhöhten Sterblichkeitsrate (vgl. Tab. 12) auch in der erhöhten Gewichtsabnahme, die sich formal gesehen als Summe der Gewichtsabnahme auf Grund der Hydronephrose und der durch Cycloheximid bewirkten darstellt.

4.3.1.2. Veränderung des Nierengewichts

Die Veränderung des Nierengewichts wurde in den gleichen beiden Versuchsserien wie das Gesamtgewicht der Tiere (s. 4.3.1.1.) untersucht. Im Vergleich zu den rechten Kontrollnieren nahmen die hydronephrotischen Nieren innerhalb von 5 Tagen um 136% bzw. 131% an Gewicht zu (vgl. die Zunahmen von 129% von Tab. 8 und 82% von Tab. 21), während unter Cycloheximidbehandlung die linke und die rechte Niere gleiches Gewicht zeigten (Tab. 14 (zum gering erhöhten Gewicht der linken Niere s. 4.2.2.). Unter Cycloheximidbehandlung nach Harnleiterunterbindung ist diese Gewichtszunahme der hydronephrotischen Nieren dosisabhängig auf 90% (0,6 mg/kg/Tag Cycloheximid) und 40% (0,8 mg) reduziert. Ob diese verminderte Gewichtszunahme dem proteinsynthesehemmenden Effekt oder

nzentration von cloheximid ng/kg/Tag]	Behandlung	n	Gewicht[1] [kg] bei Unterbindung	Gewicht[1] [kg] bei Tötung	Änderung[2] [%]	Signifikanzschwellen[3] [p]
0,6	Hydronephrose + NaCl	6	3,18±0,12	2,87±0,05	-10	<0,005
	Cycloheximid	6	3,18±0,24	2,98±0,25	- 6	<0,02
	Hydronephrose +Cycloheximid	4	3,10±0,18	2,70±0,18	-13	<0,005
0,8 (Serie 2)	Hydronephrose + NaCl	6	2,77±0,24	2,52±0,22	- 9	<0,025
	Cycloheximid	3	2,70±0,56	2,33±0,81	-14	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	1	3,00	2,30	-23	-

Tab. 13 Einfluß von Cycloheximid auf die Veränderung des Gewichtes von Kaninchen nach Unterbindung des linken Harnleiters

Die Behandlung der Tiere erfolgte wie unter 3.2.1. und 3.2.2. beschrieben.

1) Gewichtsangaben als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Gewicht bei Tötung - Gewicht bei Ureterunterbindung / Gewicht bei Unterbindung x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

Konzentration von Cycloheximid [mg/kg/Tag]	Behandlung	n	Gewicht[1] [g] der linken Niere (unterbunden)	Gewicht[1] [g] der rechten Niere (Kontrolle)	Änderung[2] [%]	Signifikanzschwelle [p]
0,6	Hydronephrose + NaCl	6	18,57±1,50	7,85±0,60	+136	< 0,001
	Cycloheximid	6	6,88±0,73	6,72±0,80	+ 2	n.s.
	Hydronephrose + Cycloheximid	4	16,20±2,30	8,53±0,55	+ 90	< 0,01
0,8 (Serie 2)	Hydronephrose + NaCl	6	19,48±2,51	8,43±1,32	+131	< 0,001
	Cycloheximid	3	7,30±1,37	7,03±1,25	+ 4	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	1	11,50	8,20	+ 40	-

Tab. 14 Einfluß von Cycloheximid auf die Veränderung des Nierengewichtes von Kaninchen nach Unterbindung des linken Harnleiters

Die Behandlung der Tiere erfolgte wie unter 3.2.1. und 3.2.2. beschrieben.

1) Gewichtsangaben (absolut, vgl. Tab. 15) als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Gewicht der linken Niere - Ge der rechten Niere / Gewicht der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

einer anderen Wirkung des Cycloheximids (gefäßabdichtend?) zuzuschreiben ist, muß erst noch gezeigt werden.

Trotz Randomisierung zeigen die den verschiedenen Behandlungsprinzipien zugeordneten Tiere kein einheitliches mittleres Körpergewicht (vgl. Tab. 13). Um die aus dem gleichen Grund ebenfalls unterschiedlichen Nierenabsolutgewichte auszugleichen, wurde für jedes Tier das Nierengewicht/kg Körpergewicht bestimmt (Tab. 15). Die Änderungen innerhalb der einzelnen Gruppen bleiben davon unbeeinflußt, während man bei dem jetzt möglichen Vergleich des Gewichtes der Kontrollnieren folgendes ersehen kann: In allen Fällen zeigen die mit Cycloheximid behandelten Tiere das geringste Nierengewicht, die hydronephrotischen Tiere höhere Werte ($p < 0{,}005$ gegen Cycloheximid behandelte Tiere; Student's t-Test), während die höchsten Nierengewichte bei hydronephrotischen Tieren beobachtet wurden, die mit Cycloheximid behandelt waren ($p < 0{,}05$ gegen die hydronephrotischen Tiere und $p < 0{,}001$ gegen die Cycloheximid behandelten Tiere). Dies ist ein Hinweis darauf, daß die kompensatorische Gewichtszunahme bei einseitiger Harnleiterunterbindung wahrscheinlich nicht mit einer Proteinneubildung, sondern mit anderen Mechanismen erklärt werden müßte.

Konzentration von Cycloheximid [mg/kg/Tag]	Behandlung	n	Nierengewicht[1] [g/kg] der linken Niere (unterbunden)	der rechten Niere (Kontrolle)	Änderung[2] [%]	Signifikanzschwellen [p]
0,6	Hydronephrose + Nacl	6	6,48±0,56	2,77±0,23	+134	<0,001
	Cycloheximid	6	2,32±0,19	2,27±0,23	+ 2	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	4	6,05±1,28	3,18±0,30	+90	<0,02
0,8 (Serie 2)	Hydronephrose + Nacl	6	7,80±1,22	3,37±0,57	+131	<0,001
	Cycloheximid	3	3,27±0,49	3,17±0,58	+ 3	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	1	5,00	3,60	+39	-

Tab. 15 Einfluß von Cycloheximid auf die Veränderung des Nierengewichtes von Kaninchen nach Unterbindung des linken Harnleiters

Die Behandlung der Tiere erfolgte wie unter 3.2.1. und 3.2.2. beschrieben.

1) Gewichtsangaben bezogen auf das Gesamtgewicht der Kaninchen (vgl. Tab. 14) als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Gewicht der linken Niere - Gew der rechten Niere / Gewicht der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

4.3.1.3. Veränderung des Proteingehalts

Die beobachtete Abnahme in der Proteinkonzentration der hydronephrotischen Tiere (Tab. 16) entspricht den in Tab. 10 (-38%) und Tab. 23 (-31%) beschriebenen. Diese jeweils hoch signifikante Abnahme wird durch Cycloheximid in einer dosisabhängigen Weise verringert, so daß bei Applikation von 0,8 mg/kg/Tag Cycloheximid für 5 Tage nur noch eine 14%ige Abnahme zu finden war, die sich statistisch nicht sichern ließ (Tab. 16). Der Proteingehalt der rechten Kontrollnieren und beider Nieren der nur mit Cycloheximid behandelten Tiere veränderte sich in keinem Fall.

Da hydronephrotische Nieren von Kaninchen, die mit Cycloheximid behandelt worden waren, sowohl eine geringere Gesamtgewichtszunahme (Tab. 14) als auch eine geringere Proteinkonzentrationsabnahme im Gewebe (Tab. 16) als Nieren solcher Tiere, die nur einseitig harnleiterligiert waren, zeigten, veränderte sich der Gesamtproteingehalt dieser Nieren praktisch im gleichen Ausmaß (Tab. 17). (Die 74%ige Zunahme bei hydronephrotischen Tieren der Serie mit 0,8 mg/kg/Tag Cycloheximid (Tab. 17) stellt sicher eine Ausnahme dar; vgl. dazu auch Tab. 11 und Tab. 24). Cycloheximid scheint somit einen antiödematösen (gefäßabdichtenden?) Effekt zu haben.

Die kompensatorische Hypertrophie der rechten Kontrollnieren (vgl. Tab. 11 und 4.2.3.) nach 5 tägiger Hydronephrose konnte auch hier wieder beobachtet werden (34% bzw. 39% Zunahme bei Serie 0,6 bzw. 0,8 mg/kg/Tag Cycloheximid; $p < 0,005$ im Student's t-Test zwischen der Gruppe der hydronephrotischen Tiere und der mit Cycloheximid behandelten Tiere). Diese Zunahme fiel nach Gabe von Cycloheximid mit Zunahmen von +20% ($p < 0,05$) bzw. +17% geringer aus, was auf eine generalisierte Unterdrückung der Proteinsynthese schließen läßt (Tab. 17).

Konzentration von Cycloheximid [mg/kg/Tag]	Behandlung	n	Proteingehalt[1] [mg/g] der linken Niere (unterbunden)	Proteingehalt[1] [mg/g] der rechten Niere (Kontrolle)	Änderung[2] [%]	Signifikanzschwellen[3] [p]
0,4	Hydronephrose + NaCl	4	67,2±10,6	94,5±8,9	- 29	<0,005
	Cycloheximid	6	86,1±14,8	91,0±15,8	- 5	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	5	63,8±6,2	83,6±10,9	- 24	<0,05
0,6	Hydronephrose + NaCl	6	59,7±6,2	108,5±8,5	- 45	<0,001
	Cycloheximid	6	95,3±5,2	94,8±8,4	+ 1	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	4	66,2±2,9	89,5±4,4	- 26	<0,005
0,8	Hydronephrose + NaCl	12	69,2±12,4	93,6±10,3	- 26	<0,001
	Cycloheximid	9	86,2±16,2	91,3±21,9	- 5	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	5	81,3±10,6	93,7±9,7	- 14	n.s.

Tab. 16 Einfluß von Cycloheximid auf die Veränderung des Proteingehalts von Kaninchennieren nach Unterbindung des linken Harnleiters

Die Behandlung der Tiere erfolgte wie unter 3.2.1. und 3.2.2. beschrieben.

1) Angaben des Proteingehalts als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Proteingehalt der linken Niere - Proteingehalt der rechten Niere / Proteingehalt der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

nzentration von ycloheximid [mg/kg/Tag]	Behandlung	n	Proteingehalt/Gesamtniere [mg] 1) der linken Niere (unterbunden)	der rechten Niere (Kontrolle)	Änderung 2) [%]	Signifikanzschwellen 3) [p]
0,6	Hydronephrose + NaCl	6	1105±117	852±103	+ 30	<0,02
	Cycloheximid	6	655± 70	637± 92	+ 3	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	4	1075±180	763± 68	+ 41	<0,05
0,8 (Serie 2)	Hydronephrose + NaCl	6	1451±312	835±134	+ 74	<0,001
	Cycloheximid	3	633±195	600±166	+ 6	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	1	1029	701	+ 47	-

Tab. 17 Einfluß von Cycloheximid auf die Veränderung des Gesamtproteingehalts von Kaninchennieren nach Unterbindung des linken Harnleiters

Die Behandlung der Tiere erfolgte wie unter 3.2.1. und 3.2.2. beschrieben.

1) Angaben des Proteingehalts als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Gesamtproteingehalt der linken Niere - Gesamtproteingehalt der rechten Niere / Gesamtproteingehalt der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

4.3.1.4. Veränderung der Histaminkonzentration

Die nach 5 tägiger Hydronephrose beobachtete Zunahme der Histaminkonzentration in den unterbundenen Nieren konnte auch hier in allen Serien beobachtet werden (Tab. 18). Die Zunahmen waren mit 64 bis 78% in dieser Serienfolge recht hoch (vgl. die 39%ige in Abb. 2 und die 35%ige in Tab. 25).

5 tägige Applikation von Cycloheximid erniedrigte in beiden Nieren den Histamingehalt um 17 - 31%, wobei diese Abnahme in den Serien 0,4 und 0,6 mg/kg/Tag Cycloheximid signifikant ($p < 0,05$ im Student's t-Test) war (Tab. 18). Sie dürfte auf die bekannte Hemmung der Histidindecarboxylase durch Cycloheximid zurückzuführen sein

Harnleiterligierte Tiere, die mit Cycloheximid behandelt waren, zeigten in den rechten Kontrollnieren den gleichen Histamingehalt wie die in der gleichen Serie mitlaufenden hydronephrotischen Tiere (Tab. 18). Ebenso waren die Histaminanstiege in den unterbundenen Nieren zu beobachten, wenn auch die Zunahme mit 56, 45 und 53% geringfügig kleiner waren als bei den nur mit Harnleiterligatur behandelten Tieren. Diese nicht signifikanten Veränderungen der Histaminkonzentration könnten ebenso mit einer Hemmung der Histidindecarboxylase erklärt werden.

Somit scheint Cycloheximid keine ausgeprägten Effekte auf die Histaminkonzentration in hydronephrotischen Nieren zu haben und evt. nur die Histidindecarboxylase-Aktivität zu beeinflussen. Keinesfalls hat die Hemmung

nzentration von ycloheximid mg/kg/Tag]	Behandlung	n	Histamingehalt[1] [µg/g] der linken Niere (unterbunden)	rechten Niere (Kontrolle)	Änderung[2] [%]	Signifikanzschwellen[3] [p]
0,4	Hydronephrose + NaCl	4	1,43±0,38	0,87±0,27	+ 64	n.s.
	Cycloheximid	6	0,58±0,10	0,60±0,21	- 3	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	5	1,28±0,42	0,82±0,35	+ 56	<0,05
0,6	Hydronephrose + NaCl	6	1,46±0,38	0,82±0,32	+ 78	< 0,001
	Cycloheximid	6	0,62±0,25	0,58±0,24	+ 7	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	4	1,23±0,42	0,89±0,44	+ 45	< 0,05
0,8	Hydronephrose + NaCl	12	1,51±0,45	0,92±0,26	+ 64	< 0,001
	Cycloheximid	9	0,81±0,20	0,77±0,16	+ 5	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	5	1,42±0,25	0,93±0,23	+ 53	< 0,001

Tab. 18 Einfluß von Cycloheximid auf die Histaminkonzentration von Kaninchennieren nach Unterbindung des linken Harnleiters

Die Behandlung der Tiere und die Histaminbestimmung erfolgte wie unter 3.2.1., 3.2.2. und 3.2.3. beschrieben.

1) Angaben der Histaminkonzentration als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Histamingehalt der linken Niere - Histamingehalt der rechten Niere / Histamingehalt der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

der HMT-Neubildung einen entscheidenden Einfluß, da dann wegen der fehlenden Zunahme des Histaminabbaues die Erhöhung der Histaminkonzentration in den unterbundenen Nieren nach Applikation von Cycloheximid größer sein müßte als bei einfacher Unterbindung des linken Harnleiters.

4.3.1.5. Veränderung der HMT-Aktivität

Die ca. 100%ige Zunahme der HMT-Aktivität nach 5 tägiger Hydronephrose (vgl. Abb. 3) konnte auch in allen Vergleichsgruppen zu den Experimenten mit Proteinsyntheseblockern beobachtet werden (vgl. Zunahme von + 85 bis + 116% in Tab. 19 und von + 130% in Tab. 26).

5 tägige Applikation von Cycloheximid veränderte die HMT-Aktivität in keiner Weise (vgl. Werte für die rechten Kontrollnieren verschieden behandelter Gruppen in Tab. 19), was als ein weiterer Hinweis auf die Beeinflussung der Histidindecarboxylase als Ursache für die unter 4.3.1.4. beschriebene Erniedrigung des Histamingehalts in Nieren von mit Cycloheximid behandelten Tieren angesehen werden kann.

Nach 5 tägiger Applikation von Cycloheximid bei harnleiterligierten Tieren ist die Erhöhung der HMT-Aktivität jedoch abhängig von der verwendeten Cycloheximid-Dosis erniedrigt, so daß bei einer Applikation von 0,8 mg/kg/Tag Cycloheximid nur noch eine 13%ige, allerdings nicht mehr signifikante Zunahme zu finden war.

Damit läßt sich die durch einseitige Hydronephrose induzierte HMT-Aktivitätserhöhung in der unterbundenen Niere durch den Proteinsyntheseblocker Cycloheximid in einer Dosis von 0,8 mg/kg/Tag weitgehend unterdrücken, womit eine tatsächliche Neubildung von Enzymprotein als wahrscheinlichster Mechanismus der Aktivitätserhöhung angesehen werden muß.

entration von loheximid /kg/Tag]	Behandlung	n	HMT-Aktivität [1] [pmol/min x mg Protein] der linken Niere (unterbunden)	HMT-Aktivität [1] [pmol/min x mg Protein] der rechten Niere (Kontrolle)	Änderung [2] [%]	Signifikanzschwellen [3] [p]
0,4	Hydronephrose + NaCl	4	226±41	117±18	+ 93	<0,05
	Cycloheximid	6	118±21	117±23	+ 1	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	5	171±39	129±21	+ 33	n.s.
0,6	Hydronephrose + NaCl	6	322±63	149±23	+116	<0,001
	Cycloheximid	6	139±35	139±38	± 0	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	4	168±37	137±47	+ 23	n.s.
0,8	Hydronephrose + NaCl	12	215±61	116±24	+ 85	<0,001
	Cycloheximid	9	128±21	128±18	± 0	n.s.
	Hydronephrose +Cycloheximid	5	135±41	119±33	+ 13	n.s.

b. 19 Einfluß von Cycloheximid auf die HMT-Aktivität der Kaninchenniere nach Unterbindung des linken Harnleiters

Die Behandlung der Tiere und die HMT-Aktivitätsbestimmung erfolgte wie unter 3.2.1., 3.2.2. und 3.2.4. beschrieben.

1) Enzymaktivitätswerte als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Aktivität der linken Niere - Aktivität der rechten Niere / Aktivität der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

4.3.2. Puromycin

4.3.2.1. Veränderung des Gesamttiergewichtes

Wie schon in Tab. 7 und Tab. 13 beobachtet, fällt auch in diesen Experimenten das Gewicht der für 5 Tage harnleiterligierten Kaninchen um ca. 10% ab (Tab. 20). Die nur 2%ige Abnahme bei der nur durch Hydronephrose behandelten Gruppe liegt innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls für diese im Mittel beobachtete Gewichtsreduzierung. Die alleinige Gabe von 6 mg/kg/Tag Puromycin bewirkt keine Gewichtsveränderung, so daß die bei der mit Hydronephrose und Puromycin behandelten Tieren beobachtete Gewichtsabnahme mit der in allen Fällen am 5. postoperativen Tag festgestellten Gewichtsreduktion erklärt werden kann.

4.3.2.2. Veränderung des Nierengewichtes

Nierengewichtsveränderungen wurden nur bei harnleiterligierten Kaninchen in dem schon bekannten Umfang (vgl. Tab 8 und 14) beobachtet, während Puromycin in einer Dosis von 6 mg/kg/Tag für 5 Tage keinen Einfluß hatte (Tab. 21). Die gleiche Aussage trifft zu, wenn man das Nierengewicht auf das Gesamtgewicht der Tiere korrigiert (Tab. 22). Im Gegensatz zu Cycloheximid kann Puromycin nicht die durch Hydronephrose bewirkte Gewichtszunahme in der unterbundenen Niere vermindern (Tab. 22).

Behandlung	Gewicht[1] [kg] bei Unterbindung	Gewicht[1] [kg] bei Tötung	Änderung[2] [%]	Signifikanzschwellen[3] [p]
Hydronephrose + NaCl	$3,53 \pm 0,15$	$3,45 \pm 0,17$	- 2	n.s.
Puromycin	$3,83 \pm 0,29$	$3,85 \pm 0,26$	+ 1	n.s.
Hydronephrose + Puromycin	$3,48 \pm 0,17$	$3,13 \pm 0,21$	- 11	<0,005

Tab. 20 Einfluß von Puromycin auf die Veränderung des Gewichts von Kaninchen nach Unterbindung des linken Harnleiters

Puromycindosis: 6 mg/kg/Tag; n = 4 in allen Gruppen

Die Behandlung der Tiere erfolgte wie unter 3.2.1. und 3.2.2. beschrieben.

1) Gewichtsangaben als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Gewicht bei Tötung - Gewicht bei Ureterunterbindung / Gewicht bei Unterbindung x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

Behandlung	Gewicht[1] linken Niere (unterbunden) [g]	der rechten Niere (Kontrolle)	Änderung[2] [%]	Signifikanzschwellen[3] [p]
Hydronephrose + NaCl	18,15±3,20	9,95±0,90	+ 82	< 0,005
Puromycin	9,20±1,82	9,25±1,52	- 1	n.s.
Hydronephrose + Puromycin	16,13±0,99	8,05±1,30	+100	< 0,001

Tab. 21 Einfluß von Puromycin auf die Veränderung des Nierengewichtes von Kaninchen nach Unterbindung des linken Harnleiters

Puromycindosis: 6 mg/kg/Tag; n = 4 in allen Gruppen

Die Behandlung der Tiere erfolgte wie unter 3.2.1. und 3.2.2. beschrieben.

1) Gewichtsangaben in Absolutwerten als $\bar{x} \pm$ S.D. (vgl. Tab. 22)

2) Änderung ausgedrückt als Gewicht der linken Niere - Gewicht der rechten Niere / Gewicht der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

Behandlung	Gewicht[1] [g/kg] der linken Niere (unterbunden)	rechten Niere (Kontrolle)	Änderung[2] [%]	Signifiknazschwellen[3] [p]
Hydronephrose + NaCl	5,25±0,70	2,88±0,21	+ 82	<0,01
Puromycin	2,38±0,34	2,40±0,22	- 1	n.s.
Hydronephrose + Puromycin	5,15±0,38	2,58±0,24	+100	<0,001

Tab. 22 Einfluß von Puromycin auf die Veränderung des Nierengewichts von Kaninchen nach Unterbindung des linken Harnleiters

Puromycindosis: 6 mg/kg/Tag; n = 4 in allen Gruppen

Die Behandlung der Tiere erfolgte wie unter 3.2.1. und 3.2.2. beschrieben.

1) Gewichtsangaben bezogen auf das Gesamtgewicht der Kaninchen (vgl. Tab. 21) als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Gewicht der linken Niere - Gewicht der rechten Niere / Gewicht der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

4.3.2.3. Veränderung des Proteingehalts

Abnahmen des Proteingehalts der linken Niere waren in dieser Versuchsreihe wieder nur für die harnleiterligierten Kaninchen in dem schon bekannten Ausmaß (vgl. Tab. 10 und 16) zu beobachten (Tab. 23). Puromycin in der verwendeten Dosis hatte im Gegensatz zu Cycloheximid (vgl. Tab. 16) keinerlei Einfluß weder auf die Proteinkonzentration der Nieren von nur mit Puromycin behandelten Tieren noch auf diejenige von Tieren, die nach Harnleiterligatur Puromycin erhalten hatten.

Als Folge des fehlenden Einflußes von Puromycin auf die Veränderung des Nierengewichtes und die Proteinkonzentration in den unterbundenen Nieren bleibt auch die Veränderung des Gesamtnierenproteins von der Gabe von 6 mg/kg/Tag Puromycin für 5 Tage unbeeinflußt (Tab. 24). Im Gegensatz zu Cycloheximid deutet sich hier für Puromycin bereits ein geringer Einfluß auf Stoffwechselveränderungen in der unterbundenen und in der Kontrollniere hydronephrotischer Kaninchen an.

4.3.2.4. Veränderung der Histaminkonzentration

Der nach 5 tägiger Hydronephrose beobachtete Anstieg in der Histaminkonzentration von unterbundenen Nieren konnte auch in dieser Untersuchungsserie gezeigt werden (Tab. 25). Die 35%ige Steigerung entsprach recht gut der in Abb. 2 mit 39% beobachteten, war jedoch deutlich niedriger als die mit 64%, 78% und 64% in Tab. 18 berichteten Werte. Eine Gabe von Puromycin allein hat keinen Einfluß auf den Histamingehalt der Kaninchenniere. Die Applikation dieses Proteinsyntheseblockers nach Harnleiterligatur scheint den Anstieg der Histaminkonzentration hingegen evt. zu beeinflussen, da der beobachtete Anstieg mit lediglich

Behandlung	Proteingehalt[1] [mg/g] der linken Niere (unterbunden)	Proteingehalt[1] [mg/g] der rechten Niere (Kontrolle)	Änderung[2] [%]	Signifikanzschwellen[3] [p]
Hydronephrose + NaCl	65,2±1,0	94,2±12,4	- 31	<0,02
Puromycin	93,9±8,1	94,4±8,8	- 1	n.s.
Hydronephrose + Puromycin	70,9±8,1	92,8±16,6	- 24	<0,05

Tab. 23 Einfluß von Puromycin auf die Veränderung des Proteingehalts von Kaninchennieren nach Unterbindung des linken Harnleiters

Puromycindosis: 6 mg/kg/Tag; n = 4 in allen Gruppen
Die Behandlung der Tiere erfolgte wie unter 3.2.1. und 3.2.2. beschrieben.

1) Angaben des Proteingehalts als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Proteingehalt der linken Niere - Proteingehalt der rechten Niere / Proteingehalt der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

Behandlung	Proteingehalt/Gesamtniere [mg] [1] der linken Niere (unterbunden)	der rechten Niere (Kontrolle)	Änderung [2] [%]	Signifikanzschwellen [3] [p]
Hydronephrose + NaCl	1183±207	938±162	+ 26	<0,02
Puromycin	859±159	875±182	- 2	n.s.
Hydronephrose + Puromycin	1138±92	736±99	+ 55	<0,005

Tab. 24 Einfluß von Puromycin auf die Veränderung des Gesamtproteingehalts von Kaninchennieren nach Unterbindung des linken Harnleiters

Puromycindosis: 6 mg/kg/Tag; n = 4 in allen Gruppen

Die Behandlung der Tiere erfolgte wie unter 3.2.1. und 3.2.2. beschrieben.

1) Angaben des Proteingehalts als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Gesamtproteingehalt der linken Niere - Gesamtproteingehalt der rechten Niere / Gesamtproteingehalt der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

Behandlung	Histamingehalt[1] [µg/g] der linken Niere (unterbunden)	Histamingehalt[1] [µg/g] der rechten Niere (Kontrolle)	Änderung[2] [%]	Signifikanzschwellen[3] [p]
Hydronephrose + NaCl	1,32±0,17	0,98±0,28	+ 35	n.s.
Puromycin	0,97±0,18	1,03±0,15	- 6	n.s.
Hydronephrose + Puromycin	1,18±0,23	1,04±0,23	+ 13	n.s.

Tab. 25 Einfluß von Puromycin auf die Histaminkonzentration von Kaninchennieren nach Unterbindung des linken Harnleiters

Puromycindosis: 6 mg/kg/Tag; n = 4 in allen Gruppen

Die Behandlung der Tiere und die Histaminbestimmung erfolgte wie unter 3.2.1., 3.2.2. und 3.2.3. beschrieben.

1) Angaben der Histaminkonzentration als $\bar{x} \pm$ s.D.

2) Änderung ausgedrückt als Histamingehalt der linken Niere - Histamingehalt der rechten Niere / Histamingehalt der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

13% die überhaupt niedrigste Histaminkonzentrationssteigerung von allen Versuchsreihen darstellte. Puromycin scheint damit den Anstieg der Histaminkonzentration in hydronephrotischen Nieren zumindest teilweise unterdrücken zu können, während dies mit Cycloheximid in einer Dosis von 0,4 - 0,8 mg/kg/Tag für 5 Tage nicht möglich war (vgl. Tab. 18). Allerdings können auf Grund der geringen Untersuchungszahl (n = 4 für jede Gruppe) keine weiteren Schlüsse gezogen werden, da selbst der 35%ige Anstieg bei den hydronephrotischen Nieren statistisch nicht gesichert werden konnte ($p > 0,05$; t-Test für gepaarte Daten).

4.3.2.5. Veränderung der HMT-Aktivität

In vier vorausgegangenen Versuchsserien war nach 5 tägiger Unterbindung des linken Harnleiters die HMT-Aktivität der unterbundenen Niere gegenüber der Kontrollniere um 100% (Abb. 3), 93%, 116% und 85% (alle Tab. 19) erhöht. In dieser Versuchsreihe war die beobachtete Erhöhung der Enzymaktivität bei der Vergleichsgruppe 130% (Tab. 26). Puromycin hat offensichtlich keinen Einfluß auf die HMT-Aktivität der Kaninchenniere (Tab. 26) und so ist wohl der mit 86% gemessene Anstieg der HMT-Aktivität nach Hydronephrose und Puromycin allein mit der Hydronephrose zu erklären, zumal auch in früheren Versuchsreihen solche geringen Zunahmen (s.o.) beobachtet wurden. Anders als bei Cycloheximid, das dosisabhängig die Steigerung der HMT-Aktivität in hydronephrotischen Nieren unterdrücken konnte, scheint eine Gabe von 6 mg/kg/Tag Puromycin für 5 Tage die HMT-Aktivität in der Kaninchenniere weder bei gesunden noch bei durch eine Hydronephrose vorgeschädigten Tieren zu bewirken.

Behandlung	HMT-Aktivität[1] [pmol/(min x mg Protein)] der linken Niere (unterbunden)	rechten Niere (Kontrolle)	Änderung[2] [%]	Signifikanzschwellen[3] [p]
Hydronephrose + NaCl	214±53	93±16	+130	<0,020
Puromycin	105±34	97±22	+ 8	n.s.
Hydronephrose + Puromycin	167±34	90±12	+ 86	<0,020

Tab. 26 Einfluß von Puromycin auf die HMT-Aktivität der Kaninchenniere nach Unterbindung des linken Harnleiters

Puromycindosis: 6 mg/kg/Tag; n = 4 in allen Gruppen

Die Behandlung der Tiere und die HMT-Aktivitätsbestimmung erfolgte wie unter 3.2.1., 3.2.2. und 3.2.4. beschrieben.

1) Enzymaktivitätswerte als $\bar{x} \pm$ S.D.

2) Änderung ausgedrückt als Aktivität der linken Niere - Aktivität der rechten Niere / Aktivität der rechten Niere x 100

3) t-Test für gepaarte Daten; n.s. = nicht signifikant

5. Diskussion

5.1. Diskussion der gewonnenen Ergebnisse im Vergleich schon publizierter Befunde

Über eine Veränderung von Nierengewicht, Proteingehalt, Histaminkonzentration und HMT-Aktivität der Niere nach Harnleiterunterbindung wurde bisher nur für das Meerschweinchen (WERLE et al. 1939) und das Kaninchen (BABICS & RENY-VAMOS 1952, 1957) berichtet, wobei die längste Unterbindungszeit nur 9 Tage betrug.

5.1.1. Nierengewicht und Proteinkonzentration

Die beobachtete starke Gewichtszunahme der unterbundenen Nieren (vgl. 4.2.2.) wurde auch von BABICS & RENY-VAMOS (1952) im selben Ausmaß gefunden, wobei bei diesen Autoren die höchste Gewichtszunahme mit 60% nach 1 Tag beobachtet wurde.

Diese Gewichtszunahme dürfte zum größten Teil auf eine Vermehrung der interstitiellen Flüssigkeit zurückzuführen sein, was in der starken Proteinkonzentrationsabnahme (Tab. 10) zum Ausdruck kommt, die auch von WERLE et al. (1939) gefunden wurde. Betrachtet man jedoch die gesamte Niere, so kommt es zumindest während der ersten 6 Wochen einer Unterbindung zu einer starken Zunahme des Proteingehalts mit der höchsten beobachteten Zunahme von 50% am 1. Tag (vgl. Tab. 11).

Die beobachtete Zunahme an Nierengewicht bei unterbundenen Nieren ist sowohl in der Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit (reabsorbierter Harn) als auch in der Zunahme an Gesamtprotein zu sehen, das jedoch nur zu einem sehr kleinen Teil zur Gewichtsvermehrung beiträgt. So beträgt die mittlere absolute Gewichtszunahme (Gewicht der linken unterbundenen Niere - Gewicht

der rechten Kontrollniere) nach 5 tägiger Hydronephrose 13,00 g (vgl. Tab. 8). Der Gesamtproteingehalt nimmt aber für die gleichen Nieren im Mittel lediglich um 0,38 g (= ca. 3%) zu (vgl. Tab. 11).

5.1.2. Histamingehalt

Die von BABICS & RENY-VAMOS (1952, 1957) beschriebene Erhöhung des Histamingehalts in hydronephrotischen Nieren von Kaninchen konnte auch von uns bestätigt werden. Diese Autoren fanden bei 50% der untersuchten Nieren von unbehandelten Tieren kein Histamin, bei den restlichen 50% einen Histamingehalt von 1 - 2 µg/g, während in dieser Arbeit in allen untersuchten Nieren Histamin nachgewiesen wurde. Bei den rechten Kontrollnieren der ureterligierten Tiere finden o.g. Autoren in 39 von 41 untersuchten Tieren kein Histamin, während in allen unseren Kontrollnieren Histaminkonzentrationen gefunden wurden, die nie unter denen von Normaltieren lagen.

Mit der nur semiquantitative Ergebnisse liefernden Methode von BEST & McHENRY (1930) finden BABICS & RENY-VAMOS (1952, 1957) in den für 1 - 9 Tagen unterbundenen Nieren unabhängig von der Unterbindungsdauer einen Histamingehalt entsprechend ca. 5 µg/g. Genauere Werte können mit der verwendeten Methode nicht angegeben werden, da nur relative Blutdruckänderungen an der narkotisierten Katze als Meßwerte wiedergegeben sind. Bei den vorgestellten Untersuchungen war der höchste Histaminwert in einem einzelnen Versuch 2,90 µg/g nach eintägiger Unterbindung. Nach unseren Versuchen fällt der Histamingehalt der Nieren nie unter den in Normaltieren gefundenen ab. Bei den unterbundenen Nieren ist die Veränderung eindeutig stark von der Unterbindungszeit abhängig: innerhalb von 24 Stunden

kommt es zu einem Histaminanstieg auf das Doppelte. Dann fällt der Histamingehalt wieder stetig, bis er nach ca. 2 - 4 Wochen wieder Normalwerte erreicht hat.

Da die gemessenen Histaminwerte auf die eingebrachte Gewebsmenge bezogen wurde, und da in den hydronephrotischen Nieren durch die starke Ödembildung die tatsächliche Parenchymmenge stark (bis zu 50%) vermindert ist, müßten die beobachteten Zunahmen noch größer veranschlagt werden. Da allerdings ebenso ungeklärt ist, ob es sich bei der bestimmten Histaminmenge ausschließlich um zellgebundenes Histamin handelt, wurde die Histaminkonzentration nicht auf den Proteingehalt der Proben bezogen bzw. korrigiert.

In der kontralateralen Kontrollniere hingegen ist der Histamingehalt bis zur 10. Woche nicht signifikant verschieden vom Histamingehalt von Kontrolltieren. Danach kommt es allerdings zu einem starken Anstieg auf eineinhalbfache Werte in diesen nicht unterbundenen Nieren. Ob damit zum Ausdruck kommt, daß Histamin bei der kompensatorischen Hypertrophie eine Rolle spielt, muß erst noch gezeigt werden. Da es bei dieser Hypertrophie nicht zu einer zahlenmäßigen Zunahme von Glomeruli und Tubuli, sondern zu einer größenmäßigen Zunahme kommt (ALLEN 1934), könnte die Hypertrophie durch eine zunehmende Durchblutung nach Öffnen normalerweise nicht funktionierender Kapillarbereiche bedingt sein; diese Offenhaltung dieser zusätzlichen Kapillarbereiche könnte somit durch die erhöhte Histaminkonzentration in diesen Nieren bedingt sein. (Daß die kompensatorische Hypertrophie zumindest während der ersten 5 Tage nach Ureterligatur wahrscheinlich nicht

auf eine Proteinneubildung zurückzuführen ist, wurde bereits unter 4.3.1.2. gezeigt.)

5.1.3. Histaminstoffwechsel

WERLE et al. (1939) beschrieben beim Meerschweinchen Veränderungen des Histaminstoffwechsels in der Niere nach 1 - 9 tägiger Einklemmung des Harnleiters durch einen Muskelstrang. Dabei stellten sie unabhängig von der Zeitdauer der Unterbindung (die Stauung des Ureters war auf Grund der Versuchsanordnung (Unterbindung mit einer Muskelschlinge) nicht dosierbar) eine ca. 50%iger Aktivitätsabnahme der Histidindecarboxylase (gemessen über die Histaminbildung nach Zugabe von Histidin) und eine solche von 25 - 30% der "Histaminase" fest (gemessen über die Schwundrate von Histamin nach Zugabe von Histamin). Zum damaligen Zeitpunkt war die HMT noch nicht bekannt, und so dürfte durch das Vorhandensein von endogenem SAM und den angewandten Inkubationsbedingungen, die weitgehend denen für die Histaminmethylierung entsprechen, diese Befunde stark von einer möglichen Veränderung der HMT-Aktivität abhängig sein (z.B. anscheinend erniedrigte Histidindecarboxylase-Aktivität, da auf Grund der im Inkubationsansatz vermehrt vorhandenen HMT mehr Histamin abgebaut als aus Histidin gebildet wird).

Die beobachtete Aktivierung der HMT nach Unterbindung des Ureters ist somit die erste nachgewiesene Veränderung im Histaminstoffwechsel bei einem pathophysiologischen Geschehen der Niere.

5.2. Wechselseitige Veränderungen der gemessenen Größen in Abhängigkeit von der Dauer der Harnleiterunterbindung

5.2.1. Parallele Veränderung der Histaminkonzentration und des Gesamtproteingehalts der unterbundenen Nieren

Bei Gegenüberstellung der Veränderungen im Gesamtproteingehalt und in der Histaminkonzentration der Kaninchenniere nach Ureterunterbindung fällt der deutliche Parallelverlauf dieser beiden Größen auf: Nach eintägiger Unterbindung steht dem höchsten beobachteten Histaminkonzentrationsanstieg von ca. 100% eine 50%ige Zunahme an Gesamtprotein der Niere gegenüber. Danach fallen Histamingehalt und Gesamtprotein der unterbundenen Nieren parallel während der nächsten 8 Wochen ab, um in diesem Zeitraum wieder Normalwerte zu erreichen. Erst nach diesem Zeitpunkt nimmt der Gesamtproteingehalt auf Grund des Untergangs von Nierenparenchym im Vergleich zur kontralateralen Kontrollniere weiter ab, während der Histamingehalt/g Gewebe noch länger im Normbereich liegt.

5.2.2. Gegenläufige Veränderung der Histaminkonzentration und der HMT-Aktivität der unterbundenen Nieren

Stellt man die Zu- und Abnahme des Histamingehaltes und die Zunahme der Histaminmethyltransferase-Aktivität einander gegenüber, so erhält man für die ersten 6 Wochen einer linksseitigen Harnleiterligatur beim Kaninchen die in Abb. 4 übersichtsmäßig zusammengestellten Ergebnisse: Einem starken Anstieg der Histaminkonzentration nach eintägiger Unterbindung auf ca. doppelte Werte steht keine signifikante Änderung der Histaminmethyltransferase-Aktivität gegenüber.

Nach dem ersten Tag sind die beiden Größen dann einander stetig gegenläufig: Einer kontinuierlichen Ab-

nahme des Histamingehalts steht eine in gleichem Maße ansteigende Histaminmethyltransferase-Aktivität entgegen. Dieser Verlauf ist bis zu 6 Wochen ganz deutlich, wobei die Histaminwerte wieder in den Normalbereich zurückfallen, während die HMT eine ca. 3fache Aktivität aufweist. Bei noch längerer Hydronephrosedauer stimmen die Ergebnisse nicht ganz mit diesem Bild überein, da wahrscheinlich nach dieser Zeit die Schädigung des Nierenparenchyms bereits eine entscheidende Rolle spielt.

Die primäre Auslenkung durch das Anlegen der Hydronephrose erfährt somit wahrscheinlich der Histamingehalt der gestauten Niere. An diese vermehrte Histaminbildung oder Histaminfreisetzung paßt sich die Aktivität des dieses Histamin inaktivierenden Enzyms HMT an, und zwar in einem solchen Ausmaß, daß die Histaminkonzentrationen wieder ihre normale Höhe erreichen. Dies läßt den Schluß zu, daß in den hydronephrotischen Nieren mehr Histamin metabolisiert und damit zwangsläufig auch gebildet wird als in der normal funktionierenden Niere.

5.3. Beeinflussung des Histaminmetabolismus nach 5-tägiger Hydronephrose durch Proteinsyntheseblocker

Die Frage nach der Ursache für die HMT-Aktivitätserhöhung konnte mittels der durchgeführten Versuche nicht voll geklärt werden. Ob es sich bei der beobachteten Aktivierung tatsächlich um eine Neubildung von Apoprotein handelte, wurde durch Gabe von Cycloheximid und Puromycin geprüft.

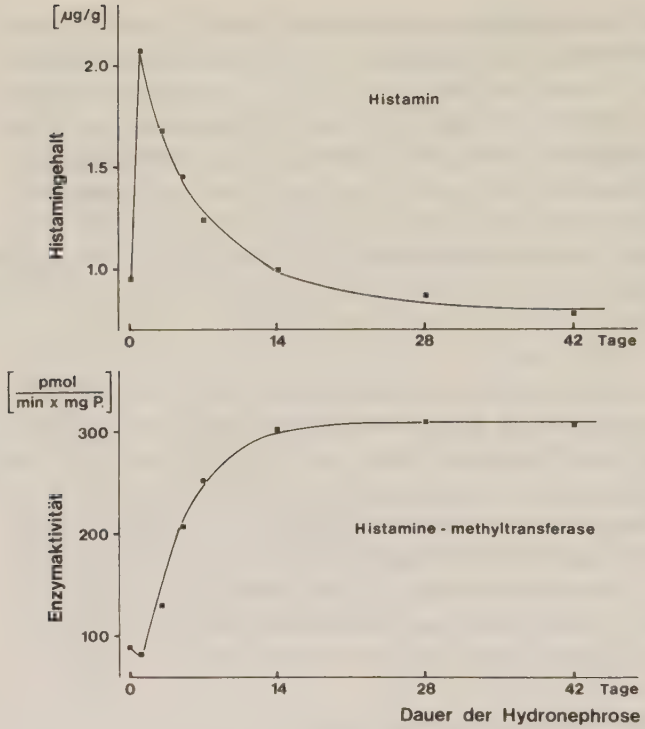

Abb. 4 Adaptative Steigerung der HMT-Aktivität in hydronephrotischen Kaninchennieren

Übersichtsdarstellung zur Demonstration der gegenläufigen Veränderung von Histamingehalt und HMT-Aktivität während der ersten 6 Wochen nach Harnleiterunterbindung.
Nur Mittelwerte; Standardabweichungen und Anzahl der Versuchstiere pro Unterbindungszeitraum ist den Abb. 2 und 3 zu entnehmen.

5.3.1. Beeinflussung durch Cycloheximid

Cycloheximid hatte folgende Effekte auf die nach 5-tägiger Unterbindung des linken Kaninchenharnleiters bestimmten Größen: Die Tiere nahmen deutlich stärker ab, das Gewicht der hydronephrotischen Niere weniger zu und die Nierenproteinkonzentration weniger ab, während die Veränderungen der renalen Gesamtproteinkonzentration und des Histamingehalts im wesentlichen die gleichen blieben. Am deutlichsten war die mit steigender Cycloheximiddosis stark zunehmende Unterdrückung der sonst nach Ureterligatur beobachteten Aktivitätszunahme der HMT in der hydronephrotischen Niere (z.B. nur 13% statt der üblicherweise beobachteten 85 - 130%). Die starke Gewichtsabnahme der Tiere kann als ein toxischer Effekt des Cycloheximids gedeutet werden, während bei erhaltener Nierenproteinzunahme die geringere Zunahme des Nierengewichts und die geringere Abnahme der Proteinkonzentration auf eine verringerte Ödembildung mit weniger eingelagerter interstitieller Flüssigkeit schließen lassen.

Für den Histaminstoffwechsel erlauben die gefundenen Veränderungen verschiedene Schlußfolgerungen: (a) Die Hemmung des HMT-Aktivitätsanstiegs durch Cycloheximid ist ein starker Hinweis darauf, daß dieser Aktivitätszuwachs auf eine tatsächliche Induktion der HMT zurückzuführen ist und nicht auf einer erhöhten Produktion des Cosubstrates SAM beruht, dessen Konzentration in den Inkubationsansätzen schon optimal war. (b) Die HMT hat keine regulierende Funktion auf die Histaminkonzentration der Nieren, da sonst bei der geringeren HMT-Aktivitätserhöhung eine über die normalerweise bei 5-tägiger Hydronephrose beobachtete Erhöhung hinausgehende Histaminkonzentrationszunahme zu erwarten wäre

(vgl. Abb. 4). Solche erhöhten Histaminkonzentrationen wurden aber nicht gefunden. (c) Da durch Cycloheximid auch die Histidindecarboxylasebildung stark gehemmt wird, kommt es zu einer geringeren Histaminbildung (vgl. Tab. 18 und 4.3.1.4.). Sollte die von WERLE et al. (1939) beschriebene Abnahme der Histidindecarboxylase nach Ureterligatur tatsächlich von Bedeutung sein, so würde die durch Cycloheximid bewirkte verminderte Histaminbildung durch die Hydronephrose evt. sogar noch verstärkt.

5.3.2. Beeinflussung durch Puromycin

Puromycin (6mg/kg/Tag) hatte in einer zu den Cycloheximidversuchen analog durchgeführten Untersuchung auf die Veränderungen von Gesamttiergewicht sowie von Nierengewicht, Nierenproteinkonzentration und Nieren-HMT-Aktivität von Kaninchen nach 5-tägiger linksseitiger Ureterligatur keinerlei Einfluß. Lediglich der üblicherweise beobachtbare Anstieg des Histamingehalts schien vermindert zu sein (nur 13% im Gegensatz zu sonst beobachteter Zunahme zwischen 35% und 78%). Da die HMT-Aktivität unbeeinflußt bleibt, kommt als Erklärung für diese geringere Histaminkonzentration eine Hemmung der Histidindecarboxylasesynthese in Frage. Auf Grund der geringen Versuchszahl (n=4) und der fehlenden Kenntnis über die Wirkung von Puromycin bei der Histidindecarboxylierung kann dieser Trend jedoch nur als das Ergebnis einer Pilotstudie gelten.

5.4. Vergleich von Veränderungen im Histaminmetabolismus nach Nierenvenen- und Harnleiterunterbindung

Eine Ureterunterbindung schafft ähnliche hämodynamische Verhältnisse wie eine Nierenvenendruckerhöhung (HENEY et al. 1971), da es durch Ausdehnung der Tubuli zu

einer sekundären Kompression der Nierenvenolen (JONES et al. 1963) und -venen (BELL et al. 1971) kommt. Deshalb sollten Ähnlichkeiten in den Veränderungen des Histaminmetabolismus nach Nierenvenenocclusion und Ureterligatur bestehen (NABER et al. 1977).

Nach Unterbindung der Nierenvene des Kaninchens nimmt der Histamingehalt innerhalb von 15 - 30 min von ca. 1 auf ca. 4 µg/g stark zu, um dann nach 4 Std. auf Normalwerte und nach 3 Tagen auf ca. 0,25 µg/g abzufallen (HERRMANN 1977). Diese passagere starke Erhöhung des Histamingehalts entspricht gut der hier beschriebenen erhöhten Histaminkonzentration nach eintägiger Harnleiterunterbindung.

Die HMT-Aktivität der Kaninchenniere nimmt nach Ligatur der V. renalis innerhalb von 15 min auf ca. 50% und dann innerhalb von 3 Tagen auf Null ab (HERRMANN 1977). Diese rasche Abnahme ist damit zu erklären, daß die Enzymaktivität immer auf die eingebrachte Proteinmenge bezogen wird. Da venös gestaute Nieren aber einen sehr hohen Proteinanteil zeigen (vgl. WERLE et al. 1940), muß bei gleichzeitig zurückgehendem Substratumsatz eine sehr geringe spezifische HMT-Aktivität resultieren.

Bei einem Vergleich der Veränderungen der HMT-Aktivität bei Nierenvenen- und Ureterunterbindung zeigt sich, daß die nur kurz andauernde Erhöhung der Histaminkonzentration bei Venenocclusion keine Erhöhung der HMT-Aktivität nach sich zieht, während die andauernde Erhöhung des Histamingehalts während akuter Hydronephrose die Enzymaktivität innerhalb von 5 Tagen auf das 3fache zu steigern vermag. Zur Ausbildung einer solchen adaptativen Veränderung bei akutem Verschluß

der V. renalis waren (a) die Effekte scheinbar zu kurz und (b) die Blutzirkulation und damit die Sauerstoffversorgung über die Kollateralvenen (vgl. McCULLOUGH & GITTES 1975) scheinbar doch zu schlecht. Möglicherweise könnte durch eine partielle Venenstauung ein protrahierter Verlauf erzeugt werden, der dem Verlauf bei der Harnstauungsniere dann ähnlich sein dürfte, während bei der akuten Unterbindung der V. renalis es zu einem raschen Zusammenbruch der Parenchymfunktion mit gleichzeitigem Abfall der Histaminproduktion kommt.

5.5. Erhöhte Histaminkonzentration bzw. -umsatz als Schutzmechanismus bei der Hydronephrose

5.5.1. Formale Pathogenese der Hydronephrose

Als Folge einer Harnleiterunterbindung kommt es formal pathogenetisch zu einer ödematösen Vergrößerung der Niere und einer mäßigen Erweiterung des Nierenbeckens. Im weiteren Verlauf erfahren die Nierenpapillen eine Abflachung und Verkleinerung, bis schließlich in Folge der Druckatrophie die Nierensubstanz durch Rindenverschmälerung reduziert ist. In der Endphase schließlich werden die Nierenläppchen ausgehöhlt und ballonartig nach außen vorgewölbt, die Nieren erscheinen dann blaß und sind von harter Konsistenz.

Die Geschwindigkeit, mit der diese Stadien durchlaufen werden, scheint speziesabhängig sehr verschieden zu sein. So findet man beim Hund nach 6-wöchigem totalem Harnleiterverschluß eine irreversible Schädigung, während die beobachtete hohe HMT-Aktivität und der normale Histamingehalt beim Kaninchen selbst nach 30 wöchiger Hydronephrose auf eine Restfunktion des Nierenparenchyms hinweisen.

5.5.2. Pathophysiologische Rolle des Lymphsystems bei der Hydronephrose

Als ein Faktor, der diese lange Überlebenszeit der Harnstauungsniere erklären könnte, gilt die stark gesteigerte Lymphproduktion bei diesem Krankheitsbild (für eine Literaturübersicht s. HENEY et al. 1971). Dabei ist die Filtration des Glomerulums zwar reduziert, jedoch keineswegs vollkommen aufgehoben und die Durchblutung der Niere sowie die tubuläre Resorption weitgehend unverändert (HENEY et al. 1971). Lediglich die nicht reabsorbierbaren Filtratanteile werden über den vermehrten Lymphfluß abtransportiert, so daß die Nierenfunktion und dabei vor allem die Funktion der Tubuluszellen erhalten bleibt. Die Bedeutung dieses pathophysiologischen Mechanismus wird dadurch gestützt, daß (1) verschiedene Substanzen, die ins Nierenbecken eingebracht werden, in der Lymphe wiedergefunden werden konnten (MORISON 1929, MURPHY 1958, RUSZNYAK et al. 1967, SANTOS-MARTINEZ & SELKURT 1969) und (2) die Zerstörung des Nierenparenchyms wesentlich schneller verläuft, wenn gleichzeitig mit dem Harnleiter die Nierenlymphgefäße unterbunden werden (RUSZNYAK et al. 1967). Dazu wäre allerdings Voraussetzung, daß diese zusätzliche Lymphflüssigkeit entweder über eine tubuläre Reabsorption über das Niereninterstitium oder durch Rückfluß über die Nierenbeckenwand ins Lymphsystem gelangt.

5.5.3. Histamin und Lymphfluß in der Niere

Eine generelle und relativ unspezifische Wirkung des Histamins ist eine starke Stimulation des Lymphflußes (zur Literaturübersicht s. JOYNER et al. 1974). Dieser Effekt des Histamins konnte auch an der Hundeniere ge-

zeigt werden (SINCLAIR et al. 1974), und BABICS & RENY-VAMOS (1952) postulierten, daß eine beobachtete Lymphproduktionssteigerung bei Hydronephrose auf eine erhöhte Histaminwirkung zurückzuführen sein könnte. SCHWARTZ & COTRAN (1972) konnten allerdings zeigen, daß es weder durch exogen appliziertes Histamin noch durch Verabreichen des Histaminliberators Meerrettichperoxydase bei keiner der angewandten Applikationsarten (i.v., i.a., intrazystisch und intrarenal) zu einer erhöhten Kapillardurchlässigkeit im Bereich des Nierenparenchyms kam, jedoch fast immer zu einer solchen der Venen des Nierenbeckens, der Ureteren und der Blasenwand kam. Dies schließt jedoch eine mögliche Funktion des Histamins bei Aufrechterhaltung bzw. starker Steigerung des Lymphflußes nicht aus, da diese Ergebnisse (1) an der nicht unterbundenen Niere erhalten wurden und (2) nur für exogenes bzw. evt. aus Mastzellen freigesetztes Histamin gelten. Da aber die Niere nur sehr wenige Mastzellen hat (s. 1.1.) und wahrscheinlich das unter Katalyse der mit hoher Aktivität vorhandenen (s. Tab. 2) Histidindecarboxylase gebildete "induced histamine" für dessen pathophysiologische Rolle mehr von Bedeutung ist als das gespeicherte Histamin, kann während der Hydronephrose endogen gebildetes Histamin durchaus für die o.g. Erhöhung des Lymphflußes verantwortlich sein.

5.5.4. Bestätigung des Histamins als Initiator eines Schutzmechanismus bei der Hydronephrose

Nach Herausstellung der Bedeutung sowohl des Lymphflußes für die weitere Funktion der unterbundenen Niere als auch des Histamins für diesen Lymphfluß soll nun geprüft werden, welche der in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse die Hypothese eines durch Histamin induzierten

Schutzmechanismus unterstützen. Diese Hypothese (BABICS & RENY-VAMOS 1957) beinhaltet, daß durch den erhöhten Histamingehalt der hydronephrotischen Niere die Kapillarwandpermeabilität erhöht und die Plasmafiltration verstärkt wird, und so vermehrt anfallende interstitielle Flüssigkeit und Protein leichter über das Lymphsystem abtransportiert werden können: Histamin öffnet das "Sicherheitsventil" Lymphsystem.

Alle in dieser Arbeit gefundenen Veränderungen im Histaminmetabolismus können im Sinne dieser Hypothese interpretiert werden:

(1) Innerhalb eines Tages nach Anlegung der Harnleiterunterbindung kommt es zu einem starken Anstieg des Histamingehalts auf doppelte Konzentrationen. Bezieht man die Werte auf den Parenchymgehalt, ist dieser Anstieg noch ausgeprägter (Ödem!). Ungeklärt ist dabei, ob hämodynamische Veränderungen auf Grund des Druckanstieges als Auslöser für den Histaminkonzentrationsanstieg fungieren.

(2) Die mit der Veränderung des Histamingehalts parallel verlaufende Veränderung des Proteingehalts (s. 5.2.1.) unterstreicht die Bedeutung des Histamins für die Kapillarwandpermeabilität und die Plasmafiltration. Dem entsprechend wird die höchste Proteinzunahme der Gesamtniere wie die höchste Zunahme des Histamingehalts am ersten Tag nach Ureterligatur beobachtet. Reabsorbierter Urin dürfte als Quelle für zusätzliches Protein nicht in Frage kommen, da er zu wenig Eiweiß enthält.

(3) Innerhalb von 5 - 10 Tagen induziert die erhöhte Histaminkonzentration eine Erhöhung des dieses Histamin abbauenden Enzyms HMT bis auf 3fache Aktivität; im gleichen Zeitraum nimmt auf Grund dieser

erhöhten Enzymaktivität der Histamingehalt wieder auf Normwerte ab. Da trotz weiterhin stark vermehrter HMT-Aktivität der Histamingehalt nicht weiter absinkt, müssen auch die Bildung bzw. andere Histamin bereitstellende Freisetzungs- oder Absorptionsvorgänge erhöht sein. Dies bedeutet, daß bei enger Nachbarschaft von Histaminbildung und -abbau trotz größerer Dynamik im Histaminumsatz örtlich erhöhte Histamingehalte auftreten, die dann die geforderten protektiven Mechanismen auslösen können. Dies käme eventuell noch klarer zum Ausdruck, wenn unter gleichen Versuchsbedingungen einzelne Nierenanteile auf ihren Histamingehalt bzw. ihre HMT-Aktivität untersucht würden.

(4) Nach ca. 10 wöchiger Hydronephrose treten beim Kaninchen dann andere Mechanismen in den Vordergrund, die durch die Atrophie der unterbundenen Niere und die kompensatorische Hypertrophie der kontralateralen Kontrollniere gekennzeichnet sind. Ob dem Histamin bei dieser Kompensation eine schützende Rolle über die Regulation der Hämodynamik (ALLEN 1934, MOORE et al. 1970) zukommt, oder ob es gar einen der "gewebsspezifischen Serumfaktoren" renaler Herkunft (LYTTON et al. 1969) darstellt, könnte mit den hier erhaltenen Ergebnissen nur spekulativ interpretiert werden.

6. Zusammenfassung

Veränderungen von Konzentration und Stoffwechsel des Histamins wurden bei Erkrankungen des Urogenitalsystems bisher kaum untersucht, obwohl dieses biogene Amin für die Regulation der Nierendurchblutung und der Diurese von großer Wichtigkeit ist. Deshalb wurde in dieser Arbeit der Histamingehalt sowie der einzige Histaminabbauweg (Methylierung am Imidazolring) beim Kaninchen nach linksseitiger proximaler Harnleiterligatur über einen Zeitraum von 30 Wochen sowohl in der gestauten als auch in der kontralateralen Niere untersucht.

1. Die Histaminkonzentration in Nieren unbehandelter Tiere betrug 0,45 - 1,45 µg/g Gewebe (Mittelwert 0,92 µg/g; n=15), die HMT-Aktivität 51 - 127 pmol/(min x mg Protein) (Mittelwert 94 pmol/(min x mg Protein); n = 31). Zwischen linker und rechter Niere bestand kein Unterschied in Histamingehalt und HMT-Aktivität, während das Nierenmark eine signifikant geringere HMT-Aktivität (45 - 78 pmol/(min x mg Protein); n = 6) aufwies als die Nierenrinde.

   Die Kaninchenniere zeigt damit bei einem äußerst geringen Histamingehalt ein hohes Methylierungsvermögen für diesen unter pathophysiologischen Zuständen liberierten und pharmakologisch hoch wirksamen Mediator.

2. Nach Unterbindung des linken Harnleiters werden zeitabhängig folgende hydronephrotische Veränderungen beobachtet:
   (1) Nierengewicht: Innerhalb von 24 Stunden starker Anstieg auf ca. 170% des Gewichts der Kontrollnieren;

danach weiterer Anstieg bis maximal ca. 220% nach 28 Tagen; im Folgenden Einschrumpfung der Niere mit Gewichtsabnahme auf ca. 65%. Während des gesamten Untersuchungszeitraums nimmt die Kontrollniere auf Grund der kompensatorischen Hypertrophie um das Doppelte an Gewicht zu.
(2) Proteinkonzentration/g Nierengewebe: Innerhalb von 5 Tagen Abnahme um 40%; diese Abnahme vergrößert sich dann bis zum Ende der 30-wöchigen Untersuchung lediglich um weitere 10% auf 50%.
(3) Gesamtprotein/Niere: Innerhalb von 24 Stunden nimmt der Gesamtproteingehalt der harnleiterligierten Nieren um 50% zu, um dann bis zur 9. Woche wieder stetig bis auf Normalwerte abzufallen. Danach nimmt auf Grund der Schrumpfung der Nieren der Proteingehalt stark ab (auf ca. 30% nach 30 Wochen).

Alle diese Befunde zeigen die starke Einlagerung von interstitieller Flüssigkeit und von Plasmaproteinen während der akuten Phase der Harnleiterligatur, welche aber dann im weiteren Verlauf teilweise kompensiert werden. Erst nach 9 Wochen kommt es zum Nierenparenchymuntergang.

3. Der Histamingehalt der hydronephrotischen Kaninchennieren verdoppelt sich nach Harnleiterligatur innerhalb von 24 Stunden, wobei es sich um vermehrt gebildetes, freigesetztes, aus dem Blut aufgenommenes oder aus dem Urin reabsorbiertes Histamin handeln kann. Nach diesem starken Anstieg fällt der Histamingehalt dann kontinuierlich ab, um nach einer Woche wieder Normalwerte zu erreichen, die dann bis zum Ende des Untersuchungszeitraums unverändert bleiben. Der Histamin-

gehalt der kontralateralen Kontrollniere ist zunächst unverändert; nach 20-wöchiger Hydronephrose ist jedoch ein 50%iger Anstieg zu beobachten, der dann auch nach 30-wöchiger Ureterunterbindung noch gefunden wird.

4. Während die HMT-Aktivität der Kontrollnieren während des gesamten Untersuchungszeitraums unverändert blieb, stieg diejenige der harnleiterligierten Nieren vom 3. Tag an kontinuierlich an, um zwischen der 2. und 20. Woche 3fach erhöhte Aktivitätswerte zu zeigen. Erst nach 30-wöchiger Ureterunterbindung war ein leichter Rückgang der erhöhten HMT-Aktivität zu beobachten.

5. Die gegenläufige Veränderung des Histamingehalts und der HMT-Aktivität der Kaninchenniere vom 1.-140. Tag nach Harnleiterunterbindung deutet auf eine durch hohe Substratkonzentration induzierte HMT-Neubildung hin. Tatsächlich konnte diese Enzymaktivitätszunahme durch Gabe des Proteinsyntheseblockers Cycloheximid (0,8 mg/kg/Tag) fast vollständig unterdrückt werden, während Puromycin (6 mg/kg/Tag) keinen Einfluß weder auf die HMT-Aktivität noch auf einen der anderen untersuchten Parameter hatte.

6. Die Bedeutung des Lymphflusses für die Nierenfunktion nach Ureterligatur sowie die Stimulation des Nierenlymphflusses durch Histamin sind schon länger bekannt. Die jetzt in hydronephrotischen Nieren gefundene, auf das Doppelte erhöhte Histaminkonzentration und die gleichzeitig stark erhöhte Nierengesamtproteinmenge nach 24 stündiger Harnleiterligatur einerseits sowie der während des gesamten Untersuchungs-

zeitraums von 30 Wochen stark erhöhte Histaminmetabolismus andererseits lassen die Hypothese als zutreffend erscheinen, daß Histamin durch Erhöhung der Kapillarwandpermeabilität, Steigerung der Plasmafiltration und Vermehrung des Nierenlymphflusses als einer der Initiatoren eines Schutzmechanismus wirkt, der im Abtransport von normalerweise harngängigen Substanzen über das Lymphsystem resultiert.

7. Literaturverzeichnis

ALLEN, R.B.:
Experiments of the physiology and cause of compensatory renal hyperthrophy.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 9, 333-336 (1934)

ALTURA, B.M., HALEVY, S.:
Cardiovascular actions of histamine.
in: "Handbook of Experimental Pharmacology, Histamine II and Anti-Histaminics"
(Ed. M. Rocha e Silva), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1-39 (1978)

ANREP, G.V., BARSOUM, G.S., TALAAT, M.:
Histamine destruction by the kidney.
J. Physiol. 86, 55 P - 56 P (1936)

ARNOLDSSON, H., HELANDER, C.G., HELANDER, E., LINDELL, S.E., LINDHOLM, B., OLSSON, O., ROOS, B.E., SVANBORG, A., SÖDERHOLM, B., WESTLING, H.:
Elimination of C^{14}-histamine from the blood in man.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 14, 241-246 (1962)

ARVY, L. und QUIVY, D.:
Données sur la répartition des labrocytes chez le chien.
C. R. Ars. Anat. 42, 234 (1955)

AZIZ, A.A.:
Histamine inactivation in rat kidney slices.
Biochem. J. 80, 50 P - 50 P (1961)

BABICS, A., RENY-VAMOS, F.:
Die aszendierende Pyelonephritis.
Acta Med. Acad. Sci. Hungar. 3, 15-34 (1952)

BABICS, A., RENY-VAMOS, F.:
Das Lymphgefäß der Niere und seine Bedeutung in der Nierenpathologie und Chirurgie.
Verlag d. Ung. Akademie der Wissenschaften
Budapest (1957)

BARTH, H., LORENZ, W., NIEMEYER, I.:
Inhibition and activation of histamine methyltransferase by methylated histamines.
Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 354, 1021-1026 (1973)

BARTH, H., NIEMEYER, I., LORENZ, W.:
Studies on the mode of action of histamine H_1- and H_2-receptor antagonists on gastric histamine methyltransferase.
Agents Actions 3, 138-147 (1973a)

BARTH, H.:
Histaminmethyltransferase in der Magenschleimhaut des Menschen und verschiedener Säugetiere: Anreicherung, Eigenschaften, Wirkungsmechanismus und Beeinflußbarkeit durch Histamin-Rezeptor-Antagonisten. Ein Beitrag zur Diskussion des Histamins als einem physiologischen Chemostimulator der Magensaftsekretion.
Dissertation, Universität München (1974)

BARTH, H., NABER, K., NIEMEYER, I., BICHLER, K.H., LORENZ, W.:
Histamine concentration and histamine methyltransferase activity of rabbit kidney during experimental hydronephrosis.
Brit. J. Surg. 61, 918-918 (1974a)

BARTH, H., LORENZ, W., NIEMEYER, I.:
Properties and reaction mechanism of gastric histamine methyltransferase.
Abstracts 6th Intern. Cong. Pharmacol. 96-96, Helsinki (1975)

BARTH, H., NABER, K., BARTHEL, K.E., NIEMEYER, I., LORENZ, W.:
Induction of histamine methyltransferase during experimental hydronephrosis: a mechanism of adaptation for histamine homeostasis in rabbit kidney.
Agents Actions 5, 442-443 (1975a)

BEALL, G.N.:
Histamine in guinea pig tissues.
Arch. Int. Pharmacodyn. 159, 484 (1966)

BEALL, G.N.:
Decarboxylase inhibitors and histamine in guinea pigs.
Biochem. Pharmacol. 16, 1907-1911 (1966a)

BELL, R.D., ORNITZ, R.D., TRAUTMAN, R., ANDERSEN, J.L., KEYL, M.J.:
The significance of the renal pelvis and intrarenal veins in renal lymph formation.
Invest. Urol. 9, 149-153 (1971)

BEST, C., McHENRY, E.:
The inactivation of histamine.
J. Physiol. 70, 349-372 (1930)

BHARGAVA, K.P., KULSHRESTA, V.K., SANTHAKUMARI, G., SRIVASTAVA, U.P.:
Mechanism of histamine induced antidiuretic response.
Brit. J. Pharmacol. 47, 700-706 (1973)

BJERING, T.:
The influence of histamine on renal function.
Acta Med. Scand. 91, 267-278 (1937)

BLACKMORE, W.P., WILSON, V.E., SHERROD, T.R.:
The effect of histamine on renal hemodynamics.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 109, 206-213 (1953)

BLACOCK, A., LEVY, S.E.:
The effect of hemorrhage, intestinal trauma and histamine on the partition of the blood stream.
Amer. J. Physiol. 118, 734-738 (1937)

BÖKESOY, T.A., TÜRKER, R.K.:
The presence of histamine H_2-receptors in the rabbit kidney.
Archs. Int. Pharmacodyn. Ther. 209, 144-149 (1974)

BROWN, D.D., TOMCHICK, R., AXELROD, J.:
The distribution and properties of a histamine-methylating enzyme.
J. Biol. Chem. 234, 2948-2950 (1959)

BURKHALTER, A., COHN, V.H. jr. und SHORE, P.A.:
Studies on histamine in mammalian organs.
Fed. Proc. 18, 373 (1959)

CAMPBELL, W.B., ITSKOVITZ, H.D.:
Effect of histamine and antihistamines on renal hemodynamics and functions in the isolated perfused canine kidney.
J. Pharmac. Exp. Ther. 198, 661-667 (1976)

CONSTANTOPOULOS, G., KOVACS, E.M. und MELVILLE, K.J.:
Changes in tissue histamine of guinea pigs after pretreatment with histamine-releasing agents and acetylsalicylic acid.
Canad. J. Physiol. Pharmacol. 43, 611-616 (1965)

COMPTON, A.S.:
A cytochemical and cytological study of the connective tissue mast cells.
Amer. J. Anat. 91, 301 (1952)

CASS, R., RILEY, J.F., WEST, G.B., HEAD, K.W. und STROUD, S.W.:
Heparin and histamine in mast-cell tumors from dogs.
Nature 174, 318-319 (1954)

DALE, H.H., LAIDLAW, P.P.:
The physiological action of ß-imidazolyl-ethylamine.
J. Physiol. 41, 318-344 (1910)

DAWSON, W., MAUDSLEY, D.V. und WEST, G.B.:
Histamine formation in guinea-pigs.
J. Physiol. (London) 181, 801-809 (1965)

DUNER, H. und PERNOW, B.:
Histamine in man under physiological and pathological conditions.
Acta Med. Scand. 168, 307-323 (1960)

EMMELIN, N.:
The disappearence of injected histamine from the blood stream.
Acta Physiol. Scand. 22, 379-390 (1951)

ERCAN, Z.S., TÜRKER, R.K.:
Potentiation of the effect of histamine by PGE_2 in the isolated perfused rabbit kidney and guinea-pig lung.
Experientia 31, 333-334 (1975)

ERJAVEC, F., BEAVEN, M.A. und BRODIE, B.B.:
Uptake and release of ^3H-histamine in cat sub-maxillary gland.
Fed. Proc. 26, 237-240 (1967)

FELDBERG, W., SCHILF, E.:
"Histamin. Seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie".
Springer Verlag, Berlin, (1930)

GANTER, G., SCHRETZENMAYR, A.:
Über die Wirkung des Histamins auf die Nierengefäße.
Arch. exper. Pathol. 147, 123-127 (1929)

GRAHAM, H.T., LOWRY, D.H., WAHL, W. und PRIEBAT, M.K.:
Mast cells as sources of tissue histamine.
J. Exp. Med. 102, 307 (1955)

GRAHAM, H.T., HANNEGAN, T.W. und NOURSE, C.M.:
Dependence of tissue histamine content on local histidine decarboxylase activity.
Biochim. Biophys. Acta 20, 243-250 (1956)

HAEGER, K., KAHLSON, G.:
Distribution of histamine and histaminase in the gastrointestinal mucosa of fed and starved cats.
Acta Physiol. Scand. 25, 230-242 (1952)

HELANDER, C.G., LINDELL, S.E., WESTLING, H.:
The renal removel of ^{14}C-labelled histamine from the blood in man.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 17, 524-528 (1965)

HENEY, N.M., O'MORCHOE, P.J., O'MORCHOE, C.C.C.:
The renal lymphatic system during obstructed urine flow.
J. Urol. 106, 455-462 (1971)

HERRMANN, K.R.:
Histamingehalt und Histaminmethyltransferase-aktivität der Kaninchenniere nach akutem Nierenarterien- oder Nierenvenenverschluß.
Dissertation, Universität Marburg (1977)

HINSHAW, L.B., EMERSON, T.E., IAMPIETRO, P.F., BRAKE,C.M.:
A comparative study of the haemodynamic actions of histamine and endotoxin.
Amer. J. Physiol. 203, 600-606 (1962)

HOLTZ, P.:
Über die Entstehung von Histamin und Tyramin im Organismus.
Klin. Wschr. 45, 1561-1567 (1937)

HOLTZ, P. und HEISE, R.:
Über Bildung von Histamin im Organismus.
Naturwissenschaften 25, 201 (1937)

HOLTZ, P., HEISE, R. und SPREYER, W.:
Fermentative Bildung und Zerstörung von Histamin und Tyramin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. Pharmakol. 188, 580-592 (1938)

HOLTZ, P.:
Ergebnisse der Physiologie 44, 230-252 (1941)

JOHNSTON, M.:
Experiments on the inhibition of histamine formation in the rat.
Brit. J. Pharmacol. 30, 274-282 (1967)

JONES, S.G., LILIEN, O.M., ROGERS, U.S.:
Renal Pelvic Pressure and its Relation to Renal Hemodynamics.
J. Urol. 90, 357-360 (1963)

JOYNER, W.L., CARTER, R.D., RAIZES, G.S., RENKIN, E.M.:
Influence of histamine and some other substances on blood-lymph transport of plasma protein and dextran in the dog paw.
Microvascular Res. 7, 19-30 (1974)

JUHLIN, L.:
Determination of histamine in small biopsies and histological sections.
Acta Physiol. Scand. 71, 30-36 (1967)

KAHLSON, G.:
A place for histamine in normal physiology.
Lancet I, 67-71 (1960)

KAHLSON, G., ROSENGREN, E. und WESTLING, H.:
Increased formation of histamine in the pregnant rat.
J. Physiol. 143, 91-103 (1958)

KAHLSON, G., ROSENGREN, E. und STEINHARDT, C.:
Histamine-forming capacity of multiplying cells.
J. Physiol. (London) 169, 487-498 (1963)

KAMESWARAN, L. und WEST, G.B.:
The formation of histamine in mammals.
J. Physiol. (London) 160, 564-571 (1962)

KOVACS, E.M., CONSTANTOPOULOS, G. und MELVILLE, K.J.:
Differences in histamine content found in organs of female and male guinea-pigs.
Int. Arch. Allergy 25, 200-205 (1964)

KOVACS, E.M.:
Changes in tissue histamine content of guinea-pigs following treatment with cortisone and metyrapone.
Brit. J. Pharmacol. 24, 574-578 (1965)

KUMAMOTO, K.:
Fukuoka Act. Med. 33, 80 (1940)
zitiert nach Werle 1943

KUSCHE, J., RICHTER, H., SCHMIDT, J., HESTERBERG, R., FRIEDRICH, A., LORENZ, W.:
Diamine oxidase in rabbit small intestine: separation from a soluble monoamine oxidase, properties and pathophysiological significance in intestinal ischemia.
Agents Actions 5, 431-439 (1975)

LINDAHL, K.M.:
On the biological methylation of histamine.
Acta Chem. Scand. 12, 2050-2051 (1958)

LINDAHL, K.M.:
On the biological methylation of histamine.
Acta Chem. Scand. 12, 1690-1691 (1958a)

LINDBERG, S., LINDELL, S.E., WESTLING, H.:
Formation and inactivation of histamine by human foetal tissues in vitro.
Acta Obstet. Gyn. Scand. 42, 49-58 (1963)

LINDELL, S.E.:
Observations on the inactivation of C^{14}-histamine by human renal tissues in vitro.
Kungl. Fysiogr. Sällsk. Lund. Föhr. 28, 15-19 (1958)

LINDELL, S.E., SCHAYER, R.W.:
The renal removal of injected ^{14}C-histamine from the blood in dogs.
Brit. J. Pharmacol. 13, 44-51 (1958)

LINDELL, S.E. und SCHAYER, R.W.:
Formation of histamine in the kidney of the dog.
Brit. J. Pharmacol. 13, 89-94 (1958a)

LORENZ, W., PFLEGER, K. und WERLE, E.:
In vitro Hemmung der Histidindecarboxylase durch antithyreoidale Substanzen.
Biochem. Pharmacol. 17, 539-549 (1968)

LORENZ, W. und PFLEGER, K.:
Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen.
Klin. Wschr. 46, 57-71 (1968)

LORENZ, W., BARTH, H., WERLE, E.:
Histamine and histamine methyltransferase in the gastric mucosa of man, pig, dog and cow.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 267, 421-432(1970)

LORENZ, W., MATEJKA, E., SCHMAL, A., SEIDEL, W., REIMANN,H.J., UHLIG, R., MANN, G.:
A phylogenetic study on the occurrence and distribution of histamine in the gastro-intestinal tract and other tissues of man and various animals.
Comp. Gen. Pharmac. 4, 229-250 (1973)

LYTTON, B., SCHIFF, M. jr., BLOOM, N.:
Compensatory renal growth: evidence for tissue specific factor of renal origin.
J. Urol. 101, 648-652 (1969)

MACKAY, D., REID, J.D. und SHEPHERD, D.M.:
Histidine decarboxylase and growth.
Nature (London) 191, 1311 (1961)

MACKAY, D., RILEY, J.F. und SHEPHERD, D.M.:
Amino-acid decarboxylase activities in rat hepatoma.
J. Pharm. Pharmacol. 13, 257-261 (1961a)

MARSHALL, P.B.:
The influence of adrenal cortical deficiency on the histamine content of rat tissues.
J. Physiol. (London) 102, 180 (1943)

McCULLOUGH, D.L., GITTES, R.F.:
Ligation of the renal vein in the solitary kidney: effects on renal function.
J. Urol. 113, 295-298 (1975)

MICHAELSON, I.A. und COFFMAN, P.Z.:
Histamine and spermidine in tissues of the guinea pig.
Biochem. Pharmacol. 16, 1636-1671 (1967)

MITCHELL, R.G.:
Histidine decarboxylase activity in the human infant.
J. Physiol. (London) 164, 20-21 P (1962)

MOORE, T.C., THOMPSON, D.P., HAYES, M.:
Correlation of Renal Blood-Flow Indices and Histamine Metabolism after Canine Renal Allografting.
Arch. Surg. 101, 45-51 (1970)

MORIMOTO, M.:
Über die Wirkung von Histamin auf die Nierengefäße.
Arch. exper. Pathol. 135, 194-197 (1928)

MORISON, D.M.:
Routes of absorption in hydronephrosis; experimentation with dyes in the totally obstructed ureter.
Brit. J. Urol. 1, 30 (1929)

MURPHY, J.J., MYINT, M.K., RATTNER, W.H., KLAUS, R., SHALLOW, J.:
The lymphatic system of the kidney.
J. Urol. 80, 1 (1958)

NABER, K.G., BARTH, H., BARTHEL, K.E., NIEMEYER, I., HERRMANN, K.R., BICHLER, K.H., LORENZ, W.:
Comparison of histamine content and histamine methyltransferase activity in rabbit kidney following ureteric, arterial and venous obstruction.
Urol. Res. 5, 44-44 (1977)

NETTER, K.J., COHN, V.H. jr., SHORE, P.A.:
Sex difference in histamine metabolism in the rat.
Am. J. Physiol. 201, 224-226 (1961)

NETTER, K.J., BODENSCHATZ, K.:
Inhibition of histamine-N-methylation by some antihistamines.
Biochem. Pharmacol. 16, 1627-1631 (1967)

PAVONE-MACALUSO, M.:
Tissue mast cells in renal diseases.
Acta Path. Microbiol. Scand. 50, 337 (1960)

QUENSEL, U.:
Studien über die Gewebsmastzellen.
Acta Path. Microbiol. Scand., Suppl. 16, 358

REITE, O.B.:
A phylogenetical approach to the functional significance of tissue mast cell histamine.
Nature 206, 1334-1336 (1965)

REUBI, F.C., FUTCHER, P.H.:
The effects of histamine on renal function in hypertensive and normotensive subjects.
J. Clin. Invest. 28, 440-446 (1949)

RILEY, J.F.:
The mast cells.
E. & S. Livingstone, Edinburgh and London (1959)

ROSE, B., BROWNE, J.S.L.:
Distribution and disappearance of intravenously injected histamine in rat.
Amer. J. Physiol. 123, 412 (1938)

ROSENGREN, E.:
Histamine metabolism in the pregnant and non-pregnant hamster.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.) 118, 884-888 (1965)

ROSENGREN, E.:
Histamine metabolism in pregnancy.
Acta Univ. Lund. II, 8, 1-26 (1966)

ROUS, S.N., WAKIM, K.G.:
Kidney function before, during and after compensatory hypertrophy.
J. Urol. 98, 30-35 (1967)

RUSZNYAK, I., FÖLDI, M., SZABO, G.:
Lymphatics and lymph circulation.
Physiology and Pathology, 2nd ed. New York:
Pergamon Press, p. 757 (1967)

SANTOS-MARTINEZ, J., SELKURT, E.E.:
Renal lymph and its relationship to the counter-current multiplier system of the kidney.
Amer. J. Physiol. 216, 1548 (1969)

SCHAYER, R.W.:
Significance of induced synthesis of histamine in physiology and pathology.
Chemotherapia 3, 128 (1961)

SCHAYER, R.W.:
Role of induced histamine in tourniquet shock in mice.
Amer. J. Physiol. 203, 412-416 (1962)

SCHAYER, R.W., JANOFF, A., ZWEIFACH, B.W.:
Suppression of rabbit kidney histidine decarboxylase activity by endotoxin.
Amer. J. Physiol. 204, 369-371 (1963)

SCHAYER, R.W., SESTOKAS, E.:
Histidine decarboxylating enzymes of guinea pig liver and kidney.
Fed. Proc. 24, 518 (1965)

SCHAYER, R.W., SESTOKAS, E.:
Suppression of histamine synthesis in guinea pigs by α-methyl-3,4-dihydroxyphenylalanine.
Biochim. Biophys. Acta 111, 557-558 (1965a)

SCHINDLER, E., BERBERICH, R., MAY, P.:
Die funktionelle Anpassung der Restniere: Eine tierexperimentelle Studie.
Urologe A 13, 254-255 (1974)

SCHWARTZ, J.C.:
Captation et inactivation de l'histamine par le rein de rat: caractéristiques du système de transport.
Ann. Pharm. Franc. 23, 449-460 (1965)

SCHWARTZ, J.C.:
Captation et inactivation de l'histamine par le rein de rat.
J. Physiol. 1-95 (1967)

SCHWARTZ, M.M., COTRAN, R.S.:
Vascular leakage in the kidney and lower urinary tract: effects of histamine, serotonin and bradykinin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 140, 535-539 (1972)

SHORE, P.A., BURKHALTER, A., COHN, V.H. jr.:
A method for the fluorometric assay of histamine in tissues.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 127, 182-186 (1959)

SILK, M.R., HONSY, G.E., MERZ, T.:
Compensatory renal hyperplasia.
J. Urol. 98, 36-39 (1967)

SINCLAIR, R.J., BELL, R.D., KEYL, M.J.:
Effect of prostaglandin E_2 and histamine on renal fluid dynamics.
Amer. J. Physiol. 227, 1062-1066 (1974)

SMITH, A.N.:
Release of histamine by the histamine liberator compound 48/80 in cats.
J. Physiol. (London) 121, 517-538 (1953)

SNEDECOR, G.W., COCHRAN, W.G.:
Statistical methods (6th edition).
Iowa State University Press, Ames, Iowa (1968)

SNYDER, S.H., AXELROD, J.:
Sex differences and hormonal control of histamine methyltransferase activity.
Biochim. Biophys. Acta 111, 416-421 (1965)

STAEMMLER, M.:
Untersuchung über Vorkommen und Bedeutung der histiogenen Mastzellen im menschlichen Körper unter normalen und pathologischen Verhältnissen.
Frankf. Ztschr. Pathol. 25, 395 (1921)

STONE, I.L., MENILL, I.M., MENECHY, G.R.:
Distribution of histamine in human tissues.
Fed. Proc. 14, 147-148 (1955)

STRENGERS, T., MAAS, J.W.:
Studies on histamine. IV. On free and bound histamine.
Acta Allerg. (Kbh.) 10, 130 (1956)

SURIYACHAN, D., THITHAPANDHA, A.:
Distribution and heterogeneity of histamine N-methyltransferase.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 48, 1199-1207 (1972)

TELFORD, J.M., WEST, G.B.:
The formation of histamine in the rat.
J. Pharm. Pharmacol. 13, 75-82 (1961)

TELFORD, J.M.:
The formation of histamine in the rat and guinea pig.
Fed. Proc. 21, 270 (1962)

TELFORD, J.M.:
Formation of histamine in rat tissues.
Nature (London) 197, 701-702 (1963)

TELFORD, J.M.:
Formation of histamine in the guinea pig.
Biochem. Pharmacol. 14, 1713-1720 (1965)

THITHAPANDHA, A., SRINOOT, P.:
Comparative inhibitory effects of vitamins on methylating enzymes.
Comp. Gen. Pharmacol. 3, 139-144 (1972)

WATON, N.G.:
Studies on mammalian histidine decarboxylase.
Brit. J. Pharmacol. 11, 119 (1956)

WATON, N.G.:
Histamine metabolism in fetal and very young cats.
J. Physiol. (London) 169, 919 (1963)

WAUGH, W.H., SHANKS, R.G.:
Cause of genuine autoregulation of the renal circulation.
Circ. Res. 8, 871-888 (1960)

WEISSBACH, H., LOVENBERG, W., UDENFRIEND, S.:
Characteristics of mammalian histidine decarboxylating enzymes.
Biochim. Biophys. Acta (Amsterdam) 50, 177-179 (1961)

WERLE, E.:
Über die Bildung von Histamin aus Histidin durch tierisches Gewebe.
Biochem. Z. 288, 292-293 (1936)

WERLE, E., HERRMANN, H.:
Über die Bildung von Histamin aus Histidin durch tierisches Gewebe.
Biochem. Z. 291, 105-112 (1937)

WERLE, E., KRAUTZUN, K.:
Über die Bildung von Histamin aus Histidin durch tierisches Gewebe.
Biochem. Z. 296, 315-324 (1938)

WERLE, E., HEITZER, K.:
Zur Kenntnis der Histidindecarboxylase.
Biochem. Z. 299, 420-436 (1938)

WERLE, E., MADLENER, M.J., HERRMANN, H.:
Über das Verhalten der Histidindecarboxylase und Histaminase bei Nierenschädigungen. I. Mitteilung: Harnleiterstauung bei Meerschweinchen.
Z. Gesamt. Exper. Med. 106, 105-110 (1939)

WERLE, E.:
Zur Kenntnis der Histidindecarboxylase und der Histaminase.
Biochem. Z. 304, 201-213 (1940)

WERLE, E., DÄUMER, J.:
Über das Verhalten des Kallikreins des Inaktivators aus Lymphdrüsen, der Substanz DK, sowie der Histidindecarboxylase bei der Kataphorese.
Biochem. Z. 304, 377-386 (1940)

WERLE, E., MADLENER, M.J., HERRMANN, H.:
Über das Verhalten der Histidindecarboxylase bei Nierenschädigungen. II. Mitteilung: Nierenvenenstauung bei Kaninchen.
Z. Exper. Med. 107, 252-256 (1940)

WERLE, E.:
Zur Kenntnis der Aminosäuredecarboxylasen und der Histaminase.
Biochem. Z. 311, 270-286 (1942)

WERLE, E.:
Bildung und Abbau biogener Amine.
Angewandte Chemie 56, 141-156 (1943)

WERLE, E., LELLMANN, G.:
Verhalten der Histidindecarboxylase und der Histaminase bei Nierenschädigungen. III. Mitteilung.
Z. Gesamt. Exper. Med. 114, 674-679 (1945)

WERLE, E., KOCH, W.:
Zur Kenntnis der Aminosäure-Decarboxylasen und ihres Wirkungsmechanismus.
Biochem. Z. 319, 305-322 (1949)

WEST, G.B.:
Tissue mast cells and tissue amines.
J. Pharm. Pharmacol. 11, 513-534 (1959)

WESTLING, H., WETTERQVIST, H.:
Methylation of ^{14}C-histamine by the rat kidney in vitro.
Med. Exp. 7, 51-55 (1962)

WHITE, T.:
Histamine and methylhistamine in cat brain and other tissues.
Brit. J. Pharmacol. 26, 494-501 (1966)

Mein Dank gilt meinem hochgeschätzten Doktorvater Herrn Professor Dr. W. Lorenz für die Überlassung des Themas, eines Arbeitsplatzes und der umfangreichen Literatur.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. H. Barth, der es verstand, in mir die Begeisterung für wissenschaftliche Arbeit zu wecken und dessen selbstlose Unterstützung wesentlich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen hat.

Weiterhin möchte ich mich bei Mitarbeitern des Institutes bedanken, besonders bei Frau I. Niemeyer für die wertvollen Tips während der Einarbeitungszeit, bei Herrn Prof. Dr. K. Naber für die Mithilfe bei den operativen Eingriffen und nicht zuletzt bei den Tierpflegern Herrn Brusius und Herrn Peil für ihre gewissenhafte Pflege der Versuchstiere.

Lebenslauf

Am 1.3.1950 wurde ich als Sohn des Fleischermeisters Paul Barthel und seiner Ehefrau Ilse, geb. Klipstein in Mühlhausen/Thüringen geboren.

Von 1956 bis 1966 besuchte ich die Polytechnische Oberschule Johannes-R.-Becker in Mühlhausen, anschließend die Erweiterte Abendoberschule Mühlhausen, wo ich 1968 das Abitur ablegte.

Ab Oktober 1968 mußte ich meinen Wehrdienst bei der Volkspolizei in Erfurt ableisten. Am 9.1.1969 gelang mir die Flucht in die Bundesrepublik.

Bis Oktober 1969 besuchte ich an der Ricarda-Huch-Schule in Giessen den Vorstudienkurs für SBZ-Flüchtlinge.

Im Sommersemester 1970 begann ich das Fach Zahnheilkunde an der Philipps-Universität Marburg zu studieren. Das Staatsexamen beendete ich im Dezember 1975.

Assistenzarzt war ich vom 1. Februar 1976 bei den Zahnärzten Dr. Mangels, Grömitz, C. Meyer, Groß Grönau und Dr. Brodersen, Lübeck.

Am 15.7.1977 heiratete ich die Zahnärztin Renate Glass, mit der ich am 1.9.1978 eine Gemeinschaftspraxis in Lübeck eröffnete.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Aziz, Baltzer, Bernhardt, Bode, Dehnike, Hein, Hennis, Hensel, Hering, Heuser, Hort, Janke, Karlson, Koecke, Koranski, Lauer, Lorenz, Niemeyer, Petry, Pfütz, Richter, Rohen, Rosemann, Rupéc, Schienbein, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnell, Siefert, Siegel, Walcher.